

ACADÉMIE DE MONTPELLIER

UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

THÈSE

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

SYNTHÈSE ET ÉTUDES STÉRÉOCHIMIQUES
EN SÉRIES OCTALINIQUE ET TÉTRAHYDROINDANIQUE
À MÉTHYLE ANGULAIRE.

par

Gérard BAUDUIN

Maître ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Maître-Assistant

à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc

Soutenue le 20 Octobre 1973 devant la Commission d'Examen.

JURY :	M. Henri CHRISTOL,	Président
	M. Yves PIETRASANTA,	}
	M. Robert BUCOURT,	
	M. DAN DICKO DAN KOULODO,	Membre invité
	Ministre de l'Education Nationale du NIGER	

N° d'ordre C.N.R.S. : A.O. 9058



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548321_0038

ACADÉMIE DE MONTPELLIER

UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

T H È S E

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

SYNTHÈSE ET ÉTUDES STÉRÉOCHIMIQUES
EN SÉRIES OCTALINIQUE ET TÉTRAHYDROINDANIQUE
À MÉTHYLE ANGULAIRE.

par

Gérard BAUDUIN

Maître ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Maître-Assistant

à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc

Soutenue le 20 Octobre 1973 devant la Commission d'Examen.

JURY :	M. Henri CHRISTOL,	Président
	M. Yves PIETRASANTA,	} Assesseurs
	M. Robert BUCOURT,	
	M. DAN DICKO DAN KOULODO,	Membre invité
	Ministre de l'Education Nationale	
	du NIGER	

LISTE DES PROFESSEURS
DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DU LANGUEDOC

- = 000 = -

PRESIDENT : J. ROUZAUD

Vice-Présidents : B. CHARLES - G. SAUMADE

Doyens honoraires de l'Université des Sciences et Techniques
du Languedoc :

P. MATHIAS
B. CHARLES
A. CASADEVALL

Professeurs honoraires de l'Université des Sciences et
Techniques du Languedoc :

R. JACQUES	G. DENIZOT	M. MOUSSERON
M. CASTERAS	J. GRANIER	P. CHATELAIN
E. CARRIERE	Ch. BOUHET	A. M. VERGNOUX
E. TURRIERE	J. MOTTE	
C. CAUQUIL	J. SALVINIEN	

Secrétaire Général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

M.	J. P. ROIG	Physique
Melle	O. TUZET	Zoologie
M.	G. COUCHET	Mécanique Supérieure
M.	J. AVIAS	Géologie
M.	P. VIELES	Chimie
M.	R. MAURY (I. P. A.)	Droit
M.	E. KAHANE	Chimie Biologique

.../...

M.	J.J.MOREAU	Mécanique rationnelle
M.	B.CHARLES	Mathématiques pures
M.	R.JOUTY	Physique
M.	R.LEGENDRE	Zoologie
M.	I.ASSENMACHER	Physiologie animale
M.	B.PISTOULET	Physique
M.	Ch.ROUMIEU	Analyse supérieure
M.	J.ROBIN	Physique
M.	A.POTIER	Chimie minérale
M.	R.LAFONT	Physique
M.	R.JACQUIER	Chimie
M.	J.FALFUEIRETTES	Minéralogie
M.	J.REGNIER	Chimie
Mme	J.CHARLES	Mathématiques
M.	P.CAILLON	Physique
M.	R.ROUZAUD	Chimie
M.	Ch.SAUVAGE	Botanique
M.	H.CHISTOL (E.N.S.I.)	Chimie
Mme	G.VERNET	Biologie animale
M.	L.CECCHI	Physique
M.	H.ANDRILLAT	Astronomie
M.	M.SAVELLI	Physique
M.	M.MATTAUER	Géologie
M.	L.EUZET	Zoologie
M.	C.DELOUPY	Physique
M.	L.GRAMBAST	Botanique
M.	A.BONNET	Botanique
M.	G.LAMATY	Chimie
M.	R.MARTY	Psychophysiologie
Mme	S.ROBIN	Physique
M.	R.CORRIU (I.U.T.)	Chimie
Mme	N.PARIS	Physiologie végétale
M.	J.ZARZYCKI	Sciences des matériaux (physique du Solide)
M.	S.GROMB	Chimie Physique
M.	F.SCHUE	Chimie Organique

M.	M. MAURIN	Chimie Minérale
M.	P. SABATIER	Mathématiques
M.	L. THALER	Paléontologie
M.	E. GROUBERT	Physique
M.	M. ROUZEYRE	Physique

Professeurs sans chaire :

M.	G. TOURNE	Chimie
M.	J. REMY.	Géologie
M.	P. DEMANGEON	Géologie
Mme	H. GUASTALLA	Biologie physico-chimique
M.	R. LENEL	Biologie animale
M.	F. PROUST.	Géologie
M.	A. BASSOMPIERRE	Physique
M.	N. ROBY	Mathématiques
M.	R. GAUFRES.	Chimie
M.	J. PARIS.	Zoologie
M.	G. BOUGNOT.	Physique
M.	P. MOLINO	Mathématiques
M.	J. LEGRAND.	Physiologie animale
M.	R. JONARD	Botanique
M.	R. CANO	Mesures physiques
M.	J. P. FILLARD (I.U.T.NIMES).	Génie électrique
M.	J. M. MORETTI.	Biochimie
M.	J. L. IMBACH	Chimie
M.	H. MATHIEU.	E.E.A. Electronique
M.	C. DURANTE.	Automatique
M.	L. GIRAL.	Chimie organique
M.	M. AMANIEU (Sciences et Techniques).	Hydrologie et mariculture
M.	M. DENIZOT.	Biologie végétale
M.	B. BRUN	Chimie physique
M.	J. D. BAYLE.	Physiologie animale
M.	G. LECOY (I.U.T.)	Génie électrique

Professeurs associés :

M.	E.AKUTOWICZ.	Mathématiques
M.	A.MICALI	Mathématiques
M.	C.VAGO	Biologie animale
M.	L.DAUZIER.	Physiologie animale
M.	F.WINTERNITZ	Chimie organique
M.	R.SENOUILLET	Economie et gestion
M.	C.MAURIN	Biologie animale
Mme	M.VAN CAMPO.	Biologie végétale
M.	P.GALZY.	Biochimie
M.	E.VERDIER.	Chimie générale
M.	E.SERVAT	Géologie

Maîtres de Conférences :

M.	G.LOUPIAS.	Mathématiques
M.	Ch.CASTAING.	Mathématiques
M.	R.HAKIM.	Mathématiques
Mme	M.HAKIM.	Mathématiques
M.	F.HALLE.	Biologie végétale
M.	G.MASCHERPA.	Chimie
M.	F.LAPSCHER	Mathématiques
M.	J.GARCIA (I.U.T.)	Génie mécanique
M.	L.LASSABATERE (I.U.T.)	Mesures physiques
M.	C.GOUT	Physique
M.	J.P.TRILLES (I.U.T.)	Biologie appliquée
M.	G.BORDURE (I.U.T.)	Génie électrique
M.	Y.PIETRASANTA (E.N.S.I.)	Chimie appliquée
M.	J.CROUZET (Sciences et Techniques)	Biochimie appliquée
M.	A.COMMEYRAS.	Chimie organique
M.	J.L.ROBERT (I.U.T.NIMES)	Génie électrique
M.	P.LOUIS	Géophysique appliquée
Mlle	M.LEVY (I.U.T.)	Chimie
M.	J.LAGARRIQUE (I.U.T.)	Biologie appliquée
M.	Cl.DROGUE (Sciences et Techniques)	Hydrogéologie

M.	P.GENESTE (E.N.S.I.)	Chimie physique appliquée
M.	J.CHEFTEL (Sciences et Techniques).	Biochimie appliquée à l'alimentation
M.	M.AVEROUS (I.U.T.NIMES)	Génie électrique
M.	B.LEMAIRE (Sciences et Techniques).	Mathématiques appliquées Informatique
M.	M.VALADIER	Mathématiques
M.	O.MAISONNEUVE (I.U.T.)	Informatique
M.	P.DELOD	Physique
M.	M.GODRON	Ecologie végétale

Maîtres de conférences associés :

M.	P.JOUANNA (I.U.T.)	Génie civil
M.	Y.CORMARY	Géologie

Chargés d'enseignement :

M.	M.LEFRANC	Mathématiques
M.	Y.ESCOUFFIER (I.U.T.)	Informatique
M.	B.FILLIATRE	Informatique
M.	Y.CESARI (I.U.T.)	Informatique
M.	P.BESANCON	Physiologie de la nutrition appliquée à l'alimentation
M.	R.BEN AÏM	Génie chimique et traitement des eaux

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

M.	G.SAUMADE (I.U.T.)
----	--------------------

Chargé de cours :

M.	J.GUIN (I.P.A.)
M.	Cl.PEROCHON (I.U.T.)
M.	M.MOUTON (I.U.T.)

Cent hommes étaient enfermés dans une immense pièce sombre et chacun d'eux avec une lampe éteinte. L'un alluma sa lampe et voici que les hommes purent se regarder en face et se reconnaître. Un autre alluma sa lampe et ils découvrirent un objet voisin et à mesure que d'autres lampes s'allumaient, de nouvelles choses de plus en plus éloignées venaient à la lumière ; à la fin toutes les lampes furent allumées et les hommes connurent tout ce qui se trouvait dans la pièce immense et chaque chose était belle et bonne et merveilleuse.

G. GUARESCHI /

A ma femme,

A Jean-Christophe et Mathilde, mes enfants,

A mes parents et beaux-parents,

A tous ceux qui me sont chers,

A tous mes collègues et amis.

A Monsieur le Professeur Henri CHRISTOL

Professeur à l'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER

A Monsieur le Professeur Yves PIETRASANTA

Conseiller Général de l'Hérault

Maître de Conférences

à l'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER

Directeur-Adjoint

à l'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER

A Monsieur Robert BUCOURT

Directeur de Recherches Chimiques à la Société ROUSSEL-UCLAF

A Monsieur DAN DICKO DAN KOULODO

MINISTRE de l'EDUCATION NATIONALE du NIGER

Professeur à l'Université de NIAMEY

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
X X
X AVANT PROPOS X
X X
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Ce travail a été effectué à l'ECOLE NATIONALE
SUPERIEURE de CHIMIE de MONTPELLIER, dans le Laboratoire du Professeur
Yves PIETRASANTA.

Je remercie Monsieur le Professeur CHRISTOL d'avoir accepté de présider ce Jury. J'ai commencé mes travaux de recherches dans son Laboratoire et il m'a aidé par ses multiples conseils. Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude.

C'est Monsieur le Professeur PIETRASANTA qui m'a proposé le sujet de cette thèse et en a constamment guidé et facilité la réalisation. Je lui serai toujours profondément reconnaissant de la bienveillance qu'il m'a témoigné en toutes circonstances. Je lui sais gré de la confiance qu'il m'a accordée en me chargeant de l'enseignement de Chimie Analytique Appliquée en 1ère et 2ème année d'ingéniorat de l'E.N.S.C.M. Qu'il soit assuré de mon attachement le plus sincère.

Je remercie Monsieur BUCOURT pour les nombreux échanges fructueux que nous avons pu avoir. Ses conseils m'ont toujours été précieux. Qu'il trouve ici l'expression de mon respect et de ma sympathie.

Monsieur le Ministre DAN DICKO DAN KOULODO a bien voulu accepter de juger cette thèse. Je suis sensible au grand honneur qu'il me fait et lui exprime ma respectueuse reconnaissance.

Je remercie également tous ceux qui ont permis la réalisation de ce travail :

- ma femme et mes enfants par leur patience
- mes collègues pour l'ambiance de franche amitié qu'ils ont su créer

- les membres des services de spectroscopie et en particulier Madame LAFFITE et Monsieur GAUFIER
- les membres du service de microanalyse du C.N.R.S. à l'E.N.S.C.M., dirigé par Monsieur NABIAS

Je n'oublie pas non plus Madame PRADEL qui en a assuré la dactylographie.

G.B.

--oOo--

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
X X
X S O M M A I R E X
X X
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

pages

INTRODUCTION

PREMIERE-PARTIE

1

Synthèse des méthyl-9 dioxo-1,6 octahydro-1,2,3,4,6,7,8,9 naphthalène et méthyl-8 dioxo-1,5 tétrahydro-5,6,7,8 indane.

DEXIEME-PARTIE

19

Cétalisation sélective de dicétones octalinique et tétrahydroindanique et stéréochimie de leurs analogues saturés.

TROISIEMEPARTIE

41

Etudes stéréochimiques en série tétrahydroindanique

QUATRIEME-PARTIE

69

Etudes stéréochimiques en série octalinique.

CONCLUSION

92

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
X I N T R O D U C T I O N X
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

L'étude de la position préférentielle d'une double liaison en séries polycycliques, notamment en série stéroïde, a fait l'objet de nombreux travaux. Cette position est liée à l'effet conformationnel de la double liaison : celle-ci provoque une déformation du cycle dans lequel elle se trouve et cette déformation se transmet dans les cycles adjacents. Les premières explications de cet effet conformationnel ont été données en série trans octalinique par COREY et SNEEN. Par la suite, BUCOURT a élaboré une théorie de l'analyse conformationnelle au moyen des angles dièdres et a dégagé des règles simples, en particulier au sujet de la transmission des déformations au niveau des jonctions de cycles. Elles permettent de prévoir la stabilité relative de tous les isomères de conformation possibles. Elles sont évidemment d'autant mieux vérifiées que les différences d'énergie entre les isomères comparés sont plus élevées.

Nous avons cependant relevé certains résultats en particulier ceux de Mc MURRY qui ne correspondent pas aux prévisions faites à partir de l'analyse conformationnelle par les dièdres. Pour essayer de les expliquer, nous avons entrepris parallèlement l'étude de systèmes méthyl-octaléniques cis et trans et de leurs homologues méthyl-tétrahydroindaniques. Pour ces derniers, d'après la théorie de BUCOURT, l'effet conformationnel doit être plus important.

Nous avons utilisé comme produits de départ le méthyl-8a dioxo-1,6 octahydro-1,2,3,4,6,7,8,8a naphthalène et le méthyl-7a dioxo-1,5 tétrahydro-5,6,7,7a indane. Ces deux dicétones présentent l'avantage de pouvoir conduire à des composés mono ou disubstitués analogues aux cycles A/B et C/D des stéroïdes, comportant un méthyle angulaire et des jonctions de cycles cis ou trans.

Dans la *première partie* de ce travail, nous avons mis au point une nouvelle méthode de synthèse de ces deux produits. La cétylation sélective d'une seule fonction cétone et la préparation de composés saturés cis et trans sont réalisées dans la *deuxième partie*. La *troisième partie* est consacrée à l'étude stéréochimique de composés méthyltétrahydroindaniques. Dans la *quatrième partie*, nous étudions de la même façon, les composés méthylloctaliniques et nous donnons une explication au sujet de l'anomalie constituée par les résultats de Mc MURRY.

--oOo--

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
X Ière P A R T I E X
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

SYNTHESE DES METHYL-9 DIOXO-1,6
OCTAHYDRO-1,2,3,4,6,7,8,9 NAPHTALENE
ET METHYL-8 DIOXO-1,5 TETRAHYDRO-5,6,7,8 INDANE*

--=OO=--

(*) avec H.CHRISTOL et Y.PIETRASANTA, Bull.Soc.Chim., 1973, 1, 359.

Nous avons entrepris la synthèse des méthyl-9 dioxo-1,6 octahydro-1,2,3,4,6,7,8,9 naphthalène 3 et méthyl-8 dioxo-1,5 tétrahydro-5,6,7,8 indane 8 en vue d'effectuer par la suite des études de stéréochimie et d'analyse conformationnelle sur des substances bicycliques comportant un méthyle angulaire et une double liaison. De plus, les deux dicétones précédentes présentent un intérêt particulier puisqu'elles sont des matières premières pour la synthèse totale de stéroïdes et de terpénoïdes.

SYNTHESE DU METHYL-9 DIOXO-1,6 OCTAHYDRO-1,2,3,4,6,7,8,9 NAPHTALENE (3).

Cette dicétone a été décrite pour la première fois par WIELAND et MIESCHER (1). Ces auteurs l'ont obtenue par condensation de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3 1 avec l'iodo-méthylate de la base de Mannich de l'acétone, en présence d'amidure de sodium dans le benzène à ébullition. Dans ces conditions, la tricétone intermédiaire 2 n'est pas isolée. Toutefois, les auteurs ont pu obtenir cet intermédiaire en opérant à froid avec le méthylate de sodium dans le méthanol. Ces premiers travaux permettaient déjà de mettre en évidence l'importance de la catalyse pour l'alkylation permettant d'obtenir la tricétone 2 et la cyclisation conduisant à la dicétone 3. De nombreux auteurs ont confirmé ces résultats, les deux réactions précédentes étant effectuées en présence d'un catalyseur basique. Dès lors, deux méthodes pouvaient être envisagées : la première consistant à employer un seul réactif basique pour les deux étapes, la seconde un réactif basique différent pour chaque étape.

La première de ces méthodes n'avait jamais été mise en oeuvre jusqu'à présent.

Après les travaux de WIELAND et MIESCHER, deux agents alkylants, essentiellement, ont été utilisés : la N,N-diéthylamino-1 butanone-3 et la méthyl-vinylcétone. Toutefois, d'après les travaux de NEWMAN (2,3), la réactivité de ces deux agents semble identique. La N,N-diéthylaminobutanone libère *in situ* la méthyl-vinylcétone sous l'action du premier agent basique et simultanément de la diéthylamine qui peut intervenir comme second agent basique.

Tenant compte des résultats obtenus par les différents auteurs nous avons recherché de façon systématique les meilleurs catalyseurs pour chacune des deux étapes de la réaction. Nous avons toujours utilisé la méthyl-vinylcétone comme agent alkylant, en considérant que c'est le couple base-solvant qui détermine la basicité du catalyseur.

L'alkylation de la dione 1 par la méthyl-vinylcétone est une réaction de Michaël classique. Le catalyseur basique intervient pour arracher un proton en position 2 de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3. On sait que ce proton est relativement acide et il ne semble pas a priori nécessaire d'utiliser un milieu catalytique basique très fort. Par ailleurs, dans un tel milieu, des réactions d'ouverture basique des β -dicétones pourraient se produire. Nous avons repris les deux systèmes catalytiques décrits dans la littérature :

- d'une part, la potasse dans le méthanol utilisé par NAZAROV et coll. (4) et par NEWMAN et coll. (2,3),
- d'autre part, la triéthylamine dans le benzène (NEWMAN et MEKLER (5)).

La réaction d'alkylation effectuée avec la potasse dans le méthanol à ébullition conduit à de nombreux produits de faible Rf en CCM en plus de la tricétone 2. Ces produits n'ont pas été isolés, mais peuvent résulter de l'ouverture basique de la méthyl cyclohexanedione substituée ou de la polycondensation en milieu basique de ce même composé ou de la méthyl-vinylcétone. Le même phénomène est observé lorsque la température est mal contrôlée au cours de la méthylation dans des conditions voisines de la cyclohexanedione-1,3. Le milieu catalytique potasse-méthanol est donc certainement un milieu basique trop

fort, il favorise les réactions secondaires d'autant plus que la température est élevée.

Le système triéthylamine-benzène, par contre, est un milieu basique trop faible pour catalyser la réaction d'alkylation. En effet, on récupère, après réaction, une quantité importante de dione 1. D'autre part, le benzène n'est pas un excellent solvant.

A partir des travaux de BUCOURT et NOMINE concernant l'alkylation de la lactone de l'acide oxo-5 hydroxy-11 benzolyloxy-17 des A-estrane carboxylique-10 par la méthyl-vinylcétone (6), nous avons pensé employer le système catalytique triéthylamine-acétate d'éthyle. En effet, dans ces conditions, ces auteurs effectuent l'alkylation d'un site semblable à celui du carbone-2 de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3. De plus, la réaction est alors réalisée à température ambiante, ce qui, nous l'avons vu, constitue un avantage supplémentaire. Appliqué à l'alkylation de la dicétone 1, ce système catalytique donne d'excellents résultats. En effet, la réaction est totale et le produit obtenu est pratiquement pur. En CCM on n'observe pratiquement pas de produits de faible R_f, mais une deuxième tache qui correspond à la méthyl octaline dione 3. Enfin, l'acétate d'éthyle est un meilleur solvant que le benzène pour cette réaction.

Nous avons ensuite cherché s'il était possible d'améliorer ces résultats, mais tous les autres systèmes catalytiques essayés à température ambiante et dans les mêmes conditions, ont donné de moins bons rendements. Avec les systèmes pipéridine-benzène, pipéridine-acétate d'éthyle et même le mélange équipondéral pipéridine triéthylamine-acétate d'éthyle, l'alkylation n'est pas complète. La quantité de produit de départ, récupérée après réaction est plus grande pour le premier système que pour le second, et pour le second que pour le troisième. Ce résultat met en évidence l'intérêt de la catalyse triéthylamine-acétate d'éthyle. Notons enfin qu'avec le système triéthylamine-méthanol, l'alkylation ne se produit pratiquement pas.

La cyclisation de la tricétone 2 se fait suivant une réaction de Robinson classique. Toutefois, à cause de la formation possible de deux carbanions en α des fonctions cétones sur le cycle et en bout de

chaîne, deux produits de cyclisation peuvent être obtenus : la méthyl octaline dione 3 et le dicéto-alcool 4, déjà décrit par SPENCER et coll. (7). Le composé 4 étant très difficile à séparer de la dione 3 tant par chromatographie que par distillation, nous devons donner la préférence à la catalyse qui favorise le moins possible sa formation.

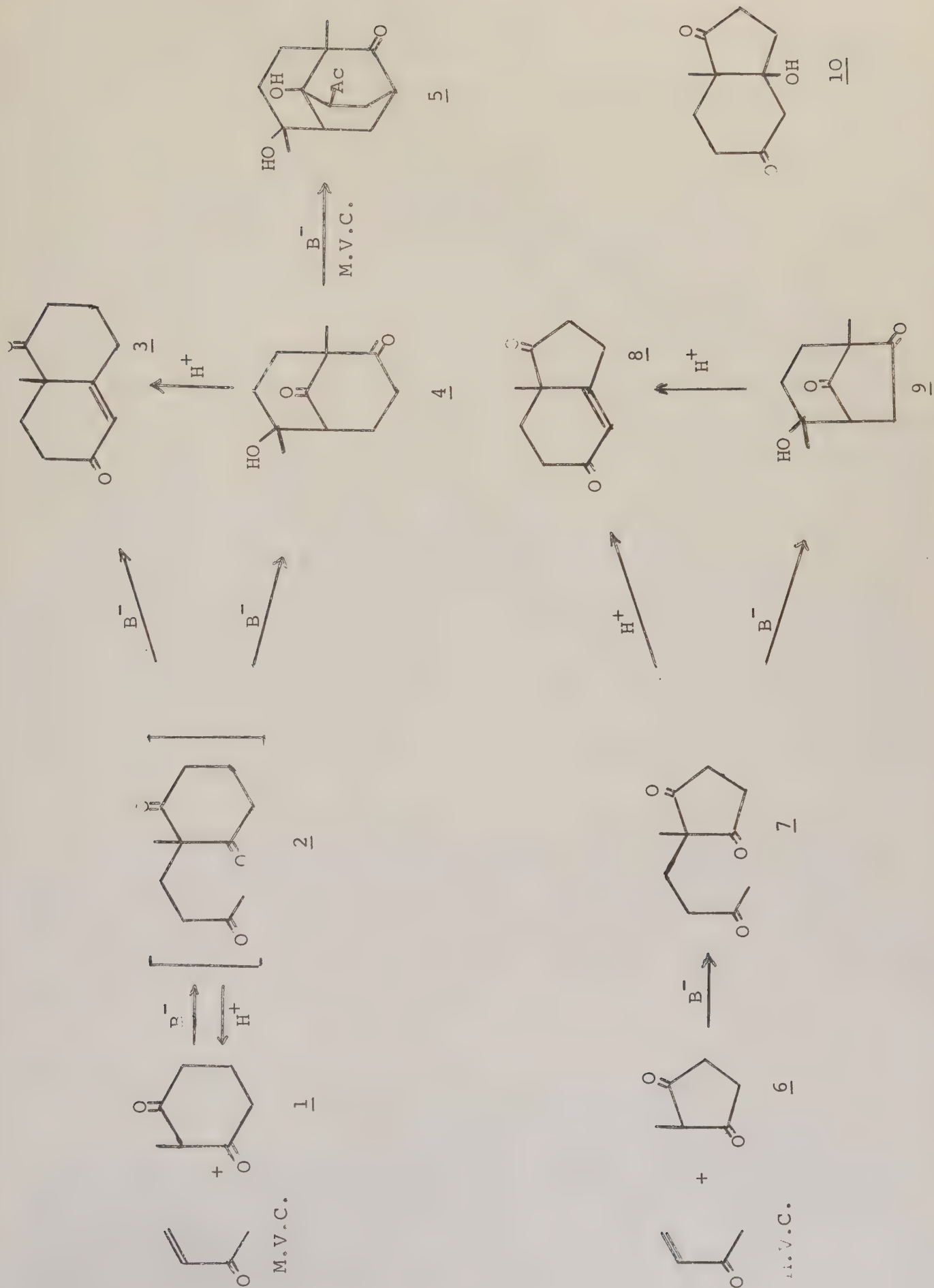
La plupart des auteurs ont effectué la cyclisation de la tricétone 2 avec une amine secondaire -généralement la pyrrolidine- dans le benzène avec extraction azéotropique de l'eau formée (2,3) ou dans le méthanol avec clivage postérieur de l'énamine formée (6). Notons que même dans la synthèse proposée par NEWMAN et MEKLER (5), il existe dans le milieu réactionnel une amine secondaire engendrée par le réactif d'alkylation. L'utilisation des amines secondaires pour la cyclisation a été justifiée par les travaux de SPENCER et coll. (8).

Nous avons repris la méthode de RAMACHANDRAN et NEWMAN (3) avec la pyrrolidine. Toutefois, après traitement, nous n'avons obtenu que des rendements de 40 à 50 % en produit 3 pur. Par CCM du mélange réactionnel, on constate la formation de nombreux produits secondaires. Le cétol 4 est formé dans des proportions allant de 10 à 15 %, par rapport à la dicétone 3 qui nous intéresse. Nous avons même pu isoler dans certains cas une faible quantité de cétodiol 5, dont la formation peut être expliquée par alkylation du cétol 4 en position 3, par un excès de méthyl-vinylcétone et cyclisation sur la cétone en position 9. L'utilisation de la pipéridine au lieu de la pyrrolidine conduit à des résultats identiques.

La méthode de cyclisation de BUCOURT et NOMINE (6) en deux étapes appliquée à la tricétone 2 donne de moins bons rendements. Le produit brut de réaction est analogue à celui obtenu par la méthode précédente, on observe toutefois davantage de produits lourds.

NAZAROV et coll. (4) ont proposé un procédé de cyclisation à chaud et sous vide par le phosphate de pipéridinium. Cette méthode ne nous a pas donné un rendement supérieur à 20 % en dicétone 3, la réaction conduisant également à des produits lourds résultant vraisemblablement de polycondensations.

.../...



Malgré les remarques de SPENCER et coll. (8), le fait que nous ayons pu obtenir la méthyl octaline dione 3 cyclisée au cours de la réaction d'alkylation en présence de triéthylamine montre que celle-ci pouvait être également un catalyseur de cyclisation. Nous avons d'abord envisagé d'utiliser l'acétate d'éthyle comme solvant d'extraction azéotropique de l'eau. Ainsi, la synthèse de la dione 3 aurait pu être menée en une seule étape sans traitement intermédiaire après la réaction d'alkylation. Toutefois, malgré les propriétés voisines des azéotropes acétate d'éthyle-eau et benzène-eau, l'acétate d'éthyle s'est révélé moins bon solvant d'extraction que le benzène. Cependant, nous avons observé qu'en ajoutant une quantité suffisante de benzène dans l'acétate d'éthyle de la réaction d'alkylation, on obtient une bonne extraction azéotropique de l'eau formée dans la réaction de cyclisation. De plus, le rendement de la cyclisation est amélioré par rapport au benzène pur ou à l'acétate d'éthyle pur. En outre, dans ces conditions, la dione 3 est obtenue pratiquement pure, et si l'on ne peut éviter la formation du dicétoalcool 4, on le trouve en quantité très faible et souvent très inférieure à 3 % par rapport au composé 3. Si la cyclisation en présence d'amines secondaires s'effectue par l'intermédiaire d'une énamine (8), le fait que l'on obtienne davantage de composé 4 avec les amines secondaires qu'avec la triéthylamine implique qu'au niveau des réactivités des sites en α des carbonyles du composé 2, la sélectivité est plus grande pour les carbanions que pour les énamines.

La méthode, ainsi mise au point, dans laquelle l'alkylation par la méthyl-vinylcétone est effectuée au moyen de la triéthylamine dans l'acétate d'éthyle, à température ambiante pendant 20 h, et la cyclisation dans le même solvant additionné d'une quantité suffisante de benzène, à ébullition, avec le même catalyseur, conduit à la méthyl-octaline dione 3 avec un rendement de 80 %.

SYNTHESE DU METHYL-8 DIOXO-1,5 TETRAHYDRO-5,6,7,8 INDANE (8).

Cette dicétone a également été décrite pour la première fois par WIELAND et MIESCHER (1), cependant, sa synthèse a été moins étudiée que celle de la dione 3. Les auteurs précédents l'ont obtenue par réaction de la méthyl-2 cyclopentanedione-1,3 6 avec la N,N-diéthyl-amino-1 butanone-3 dans une solution méthanolique de méthylate de so-

dium. Cette réaction conduit à la tricétone 7 et à un céto^l auquel ils attribuent la structure 10. Ces deux produits traités par l'acide oxalique conduisent à un même composé 8. Ces premiers résultats mettaient bien en évidence la différence essentielle existant entre les synthèses des diones 3 et 8. En effet, si dans les deux cas, l'alkylation s'effectue en milieu basique, la tricétone 2 se cyclise en milieu basique et la tricétone 7 en milieu acide. Tous les travaux postérieurs ont confirmé la différence de comportement des tricétones 2 et 7 vis-à-vis de la cyclisation.

Nous avons alors cherché à appliquer la méthode d'alkylation mise au point pour la dione 1 à la dione 6. Il nous a paru également intéressant de voir s'il n'existait pas de catalyse acide pour la cyclisation plus adaptée que celles qui sont déjà décrites dans la littérature.

L'alkylation de la méthyl-2 cyclopentanedione-1,3 6 doit être plus facile que pour son homologue cyclohexanique 1. En effet, il est connu que les protons de la cyclopentanedione-1,3 sont plus acides que les protons correspondants de la cyclohexanedione-1,3. A cet égard, la catalyse par la triéthylamine dans l'acétate d'éthyle semble donc a priori convenir.

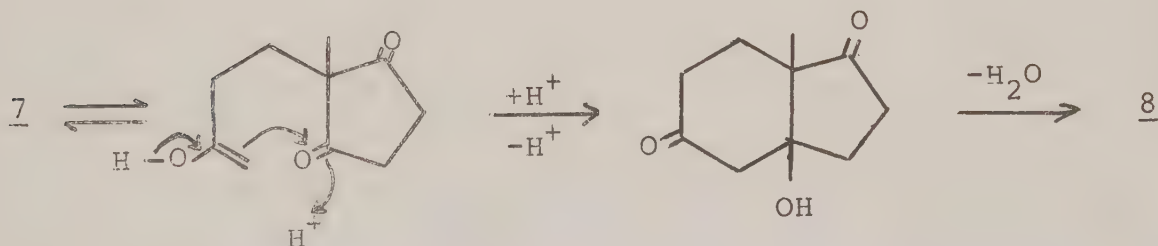
ACKLIN et coll. (9) utilisent la méthyl-vinyl cétone comme agent d'alkylation dans le toluène en présence de pyridine. Leur procédé d'alkylation a été amélioré par BOYCE et WHITEHURST (10) qui procèdent à l'alkylation de la dione 6 par la méthyl-vinyl cétone dans la potasse méthanolique. Ces derniers auteurs isolent la tricétone 7 avec un rendement de 80 %. En utilisant le système catalytique triéthylamine-acétate d'éthyle, nous obtenons un rendement de 95 % en tricétone 7 ce qui montre l'intérêt et la généralité de la méthode d'alkylation employée.

La méthode de cyclisation de la tricétone 7 effectuée en milieu acide par ACKLIN et coll. (9), au moyen de l'acide paratoluène sulfonique (pTS) dans l'acide acétique glacial a été améliorée par BOYCE et WHITEHURST (10) qui opèrent également avec l'acide pTS, mais dans le benzène à ébullition. La méthode préconisée par BOYCE et

.../...

WHITEHURST conduit effectivement à d'excellents rendements (90 %). En nous basant sur les travaux de MUKHARJI et DAS GUPTA (11) sur la dimédone, nous avons essayé d'employer l'acide benzoïque au lieu de l'acide pTS, mais cette méthode donne de moins bons résultats. Nous avons donc utilisé le procédé de cyclisation de BOYCE et WHITEHURST et le rendement global de la synthèse de la dione 8 à partir de la dione 1 est amélioré si l'on n'isole pas la tricétone 7. Le même traitement acide appliqué à la tricétone 2 conduit exclusivement aux produits de départ par une réaction de rétro-Michael.

Aucun des auteurs qui ont étudié la cyclisation en milieu acide de la tricétone 7 n'ont proposé de mécanisme pour cette cyclisation. Pour notre part, nous pensons qu'il peut s'agir d'un mécanisme faisant intervenir l'énol de la fonction cétonique de la chaîne. Ce serait l'énolisation de la cétone de la chaîne qui pourrait être l'étape déterminante de la réaction de cyclisation. L'énol peut ensuite attaquer la fonction cétonique du cycle. Cette attaque est facilitée si la cétone du cycle est protonée, mais cette protonation n'est peut être pas indispensable.



Le traitement en milieu basique du composé 7 effectué dans les mêmes conditions que pour la tricétone 2 conduit à la formation prépondérante du cétole 9, à côté d'une petite quantité de dione 8. Il est à noter que le composé 9 ne se forme pas du tout au cours de la cyclisation acide. Ce résultat de la cyclisation basique est en accord avec les données de la littérature, puisque, récemment, CRISPIN,

VANSTONE et WHITEHURST (12) ont montré que le composé auquel WIELAND et MIESCHER attribuaient la structure 10 devait être en fait le cétol 9. Toutefois, BOYCE et WHITEHURST (10) ont observé au cours d'essais de cyclisation basique par des amines secondaires de la tricétone 7 une réaction de rétro-Michael conduisant aux produits de départ. Si l'on tient compte des remarques de SPENCER et coll. (8), selon lesquelles les amines secondaires doivent réagir sous forme d'énamines, on observe une fois de plus une différence de réactivité importante entre les énamines et les carbanions. Le fait que la cyclisation basique de la tricétone 2 conduise préférentiellement à la dione 3 alors que la tricétone 7 donne plutôt le dicétol 9 peut être expliqué par la plus grande acidité des protons de la cyclopentanedione par rapport aux protons correspondants de la cyclohexanedione. Dans ce cas, les résultats que nous avons obtenus impliquent que l'acidité des protons situés au bout de la chaîne latérale dans les composés 2 et 7, qui est sans doute équivalente pour ces deux composés, est intermédiaire entre l'acidité des protons α -cétoniques de la cyclohexanedione dans le composé 2 et de la cyclopentanedione dans le composé 7.

La méthode ainsi mise au point dans laquelle l'alkylation de la méthyl-2 cyclopentanedione-1,3 est effectuée dans les mêmes conditions que celle de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3 et où la cyclisation est réalisée suivant la méthode de BOYCE et WHITEHURST conduit à la dione 8 avec un rendement de l'ordre de 90 %.

Les cétols 4 et 9 portés à ébullition dans le benzène, en présence d'acide pTS conduisent à la formation correspondante des dicétons 3 et 8. Ces résultats sont en accord avec ceux de FUERST et coll. (13) sur des composés semblables.

Le mécanisme de passage des cétols aux diones correspondantes en milieu acide n'est pas facile à élucider. Toutefois, à cause de la dégradation irréversible en milieu acide de la tricétone 2, on peut être sûr que cette tricétone n'est pas un intermédiaire du passage du composé 4 à la dione 3.

XXX
X P A R T I E E X P E R I M E N T A L E X
XXX

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire. Les analyses ont été effectuées au Laboratoire de microanalyse du CNRS à l'ENSCM. Tous les composés pour lesquels le mot "Analyse" est indiqué suivi d'une formule explicite, ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule à $\pm 0,2 \%$ au plus. Les spectres IR ont été déterminés en solution 0,2 M sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 221. Les spectres UV des produits en solution dans l'alcool à 95 % ont été pris à l'aide d'un spectrophotomètre Beckman DK 1. Les spectres RMN ont été déterminés au moyen d'un appareil Varian A 60 (référence interne TMS) ; les glissements chimiques sont donnés en 10^{-6} . Les spectres de masse ont été obtenus sur appareil CEC 21-110 C (courant d'ionisation 100 A énergie d'ionisation : 70 eV).

Les chromatographies en couche mince ont été effectuées sur silice plâtrée (0,25mm).

METHYL-2 CYCLOHEXANE DIONE-1,3 1

On maintient à 55-60° avec agitation pendant 6 h, 56 g de cyclohexanedione-1,3 avec 145 cm³ d'eau déminéralisée, 300 cm³ d'acétone, 30 g de potasse et 34 cm³ d'iodure de méthyle. L'acétone est ensuite évaporée, sous pression réduite, le résidu est refroidi et filtré sur verre fritté. Le filtre et son contenu sont rincés à l'eau déminéralisée froide. On obtient 30 g de produit cristallisé. Les eaux mères sont étendues avec 150 cm³ d'acétone. Après addition de 10 g de potasse et 15 cm³ d'iodure de méthyle, l'ensemble est porté à 60° pendant 4 h. En recommençant les opérations déjà décrites, on isole une nouvelle fraction de 8 g de produit solide que l'on joint à la précédente.

On purifie la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3 par sublimation à 130° sous 0,05 torr.

Rdt global = 60 %.

F = 207-208°C (méthanol-eau:1/3)

Analyse $C_7H_{10}O_2$

METHYL-9 DIOXO-1,6 OCTAHYDRO-1,2,3,4,6,7,8,9 NAPHTALENE 3

On maintient 20 h sous agitation et à température ambiante, 20 g de méthyl-2 cyclohexanedione-1,3, 18 cm³ de méthyl-vinylcétone fraîchement redistillée, 90 cm³ d'acétate d'éthyle redistillé sur carbonate de potassium et 30 cm³ de triéthylamine à 20 % en poids dans l'acétate d'éthyle. La méthyl-2 cyclohexanedione-1,3, peu soluble dans l'acétate d'éthyle passe en solution au fur et à mesure de l'évolution de la réaction. Le mélange réactionnel est dilué avec 50 cm³ de benzène et porté à reflux azéotropique pendant 3 h. Après extraction de la quantité théorique d'eau, on dilue le milieu avec 50 cm³ d'éther. La phase organique est lavée avec 2 x 20 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate. Après évaporation des solvants de l'excès de méthyl-vinyl cétone et de la triéthylamine, le produit brut est filtré sur silice. On obtient 23g de produit 3 pur.

Rdt = 80 %.

F = 46° (éther de pétrole-éther)

CCM (éther-éther de pétrole : 80/20) : produit homogène de Rf = 0,60.

Analyse $C_{11}H_{14}O_2$

UV : $\lambda_{\max} = 244 \text{ nm}$ ($\epsilon=12000$).

IR (CCl₄) : 2960FF, 2875m, 1720F, 1687FF, 1623m, 1460m, 1447m, 1423f, 1420m, 1347m, 1322f, 1267f, 1235m, 1180f, 1153m, 1010f, 950m, 878f, 855f cm⁻¹

RMN (CCl₃) : singulet (3H) à 1,44, multiplet (10H) entre 1,6 et 3,0, singulet (1H) à 5,72.

.../...

HYDROXY-6 DIMETHYL-1,6 DIOXO-2,9 BICYCLO (3.3.1.) NONANE 4

Analyse $C_{11}H_{16}O_3$

IR : ($CHCl_3$) 3590F, 3480FF, 2972FF, 2935F, 1735F, 1702FF,
1450m, 1377m, 1115m, 1065F, 920f cm^{-1} .
Sol. 0,005 M/ CCl_4 : 3607FF cm^{-1} .

RMN ($CDCl_3$) : singulet (3H) à 1,15, singulet (3H) à 1,4,
multiplet (9H) entre 1,55 et 2,85, singulet
(1H) à 2,93.

Par dilution, le singulet à 2,93 se déplace sous le multiplet, entre 1,55 et 1,85.

MASSE : Pic moléculaire $m/e = 196 =$ pic de base, $m/e = 178$
(34 %), 168 (6 %), 163 (9 %), 138 (46 %),
135 (10 %), 126 (42 %), 110 (25 %).

CCM (éther-éther de pétrole : 80/20) : $R_f = 0,35$.

ACETYL-5 DIHYDROXY-6,8 DIMETHYL-1,8 OXO-2 TRICYCLO (4.4.0 1^{3,7})
UNDECANE 5

CCM (éther-éther de pétrole : 80/20) : produit homogène
 $R_f = 0,70$.

Analyse $C_{15}H_{22}O_4$

IR ($CHCl_3$) : 3595F, 3415FF, 3005m, 2945FF, 2877f, 1710FF,
1462m, 1410f, 1382f, 1360m, 1327f, 1293f,
1273f, 1177m, 1152f, 1107f, 1077m, 1010f,
905f, 878f cm^{-1} .

.../...

RMN (CDCl_3) : singulet (3H) à 1,16, singulet (3H) à 1,20
multiplet (10H) entre 1,30 et 2,25, singulet
(3H) à 2,38, multiplet (2H) entre 3,10 et
3,50, singulet (1H) à 5,88.

Par dilution dans CDCl_3 , le multiplet entre 3,10 et 3,50
diminue d'un proton à l'intégration et on observe l'apparition d'un
multiplet (1H) centré en 2,67, le singulet à 5,88 se déplace à 5,75.

RMN (DMSO-d_6) : singulet (6H) à 1,03, multiplet (10H) entre
1,20 et 2,20, singulet (3H) à 2,28, multiplet
(1H) entre 3,10 et 3,35, singulet (1H) à 5,65,
singulet (1H) à 6,30.

Par addition de D_2O , les singulets à 5,65 et à 6,30, sont
déplacés à 3,88.

MASSE : Pic moléculaire : $m/e = 266$ (30 %), pic de base :
 $m/e = 248$ (100 %), 233 (9 %), 230 (7 %), 205
(12 %), 196 (38 %), 178 (40 %).

METHYL-8 DIOXO-1,5 TETRAHYDRO-5,6,7,8 INDANE 8

On maintient sous agitation, à température ambiante, pen-
dant 20 h, 18 g de méthyl-2 cyclopentanedione-1,3 avec 17 cm^3 de mé-
thyl-vinylcétone fraîchement distillée dans 80 cm^3 d'acétate d'éthyle
et 40 cm^3 d'acétate d'éthyle contenant 20 % de poids de triéthylamine.
La méthyl-2 cyclopentanedione-1,3 entre en solution au fur et à mesure
de l'évolution de la réaction. Les solvants sont évaporés, le résidu
est repris dans 100 cm^3 d'eau et extrait au chloroforme. Ce dernier
est évaporé et le résidu est dissous dans 150 cm^3 de benzène. On ad-
ditionne 1,5 d'acide pTS et on porte à ébullition avec extraction
azéotropique de l'eau pendant 2 h. On ajoute encore 1 g d'acide pTS et
l'extraction azéotropique est prolongée pendant 2 h. On a alors ex-

.../...

trait la quantité stoechiométrique d'eau. Les solvants sont évaporés, le résidu est repris dans 100 cm³ d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au chloroforme. Après évaporation du chloroforme, le produit cristallise. On obtient 23 g de cristaux.

Rdt = 87 %.

F = 65° (pentane-éther:1/1).

CCM (éther-éther de pétrole : 80/20) : produit homogène

Rf = 0,4.

Analyse C₁₀H₁₂O₂

IR (CCl₄) : 2968FF, 2930F, 2870m, 1753FF, 1678FF, 1648F, 1446m, 1435f, 1405f, 1370f, 1343m, 1313f, 1265f, 1228m, 1192f, 1145m, 1058m, 1003f, 958f, 878f, 863m.cm⁻¹.

UV : $\lambda_{\max}$ = 237 nm (ϵ =11300).

RMN (CCl₄) : singulet (3H) à 1,3, multiplet (8H) entre 1,50 et 3,33, singulet (1H) à 5,85.

(OXO-3' BUTYL)-2 METHYL-2 CYCLOPENTANEDIONE-1,3 7

Après la première extraction au chloroforme, dans la synthèse précédente du produit 8, et évaporation du chloroforme, on distille le résidu. A partir de 18g de méthyl-2 cyclopentanedione-1,3, on obtient 27,3 g d'un produit de point d'ébullition homogène (Eb_{2,5}= 140°C) (Rdt = 94 %).

Analyse C₁₀H₁₄O₃

IR (CCl₄) : 2960F, 2930FF, 2870F, 1763F, 1725FF, 1448F, 1415F, 1360F, 1295F, 1228F, 1163F, 1070F, 1042m, 985m, 960f.cm⁻¹.

RMN (CCl_4) : singulet (3H) à 1,01, multiplet (2H) entre 1,20 et 1,97, singulet (3H) à 2,07, multiplet (2H) entre 2,22 et 2,67, singulet (4H) à 2,76.

HYDROXY-4 DIMETHYL -1,4 DIOXO-7,8 BICYCLO (3.2.1.) OCTANE 9

On agite pendant 20h à température ambiante, un mélange contenant 18 g de méthyl-2 cyclopentadione-1,3, 20 cm³ de méthyl-vinyl cétone fraîchement distillée, 40 cm³ d'acétate d'éthyle contenant 20 % en poids de triéthylamine et 80 cm³ d'acétate d'éthyle. Puis on ajoute 20 cm³ de benzène. On porte à ébullition pendant 4 h. On dilue avec 50 cm³ d'éther, lavé avec une solution d'HCl 5% puis à l'eau. Les eaux de lavage sont extraites à l'éther et les phases organiques sont jointes et séchées. Après évaporation des solvants, on obtient 20 g d'un mélange contenant 10 g de produit 9 moins de 0,5 g de produit 8 et du produit 7 non cyclisé.

F = 154° (méthanol).

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$

IR (CHCl_3) : 3590F, 3460FF, 2975FF, 2935FF, 2873m, 1768F, 1728FF, 1449F, 1405m, 1377m, 1350m, 1228f, 1160m, 1068F, 1048m, 1010f, 915m, 857f.cm⁻¹.

RMN (CDCl_3) : singulet (3H) à 1,07, singulet (3H) à 1,42, multiplet (4H) entre 1,55 et 2,40, multiplet (4H) entre 2,47 et 3,00.

Par dilution on observe l'affaiblissement d'un pic important du massif à 2,65 et l'apparition d'un singulet à 2,40;

.../...

TRAITEMENT ACIDE DES CETOLS 4 et 9

200 mg de cétol 4 sont portés à ébullition pendant 10 h, dans 40 cm³ de benzène avec 50 mg d'acide pTS. Après lavage au carbonate et à l'eau, on observe par CCM la disparition totale de la tache correspondant au cétol et l'apparition de la tache correspondant à la cétone bicyclique 3. La même expérience effectuée avec le produit 9 conduit au même résultat (disparition en CCM de 9 et formation de 8).

--oOo--

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
X B I B L I O G R A P H I E X
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

1. P. WIELAND et K.MIESCHER, *Helv.chim.Acta*, 1950, 33, 2215.
2. S. SWAMINATHAN et M.S.NEWMAN, *Tetrahedron*, 1958, 2, 88.
3. S. SAMACHANDRAN et M.S.NEWMAN, *Organic Syntheses*, 1961, 41, 38.
4. I.N.NAZAROV, S.I.ZAVYALOV, M.S.BURMISTROVA, I.A.GURVICH et L.I. SCHMONINA, *J.gen.Chem.U.S.S.R.*, 1956, 26, 465.
5. M.S.NEWMAN et A.B.MEKLER, *J.amer.chem.Soc.*, 1960, 82, 4039.
6. R.BUCOURT et G.NOMINE, *Bull.Soc.chim.*, 1966, p.1537.
7. T.A.SPENCER, H.S.NEEL, B.C.WARD et K.L.WILLIAMSON, *J.org.Chem.*, 1966, 31, 434.
8. T.A.SPENCER, H.S.NEEL, T.W.FLECHTNER et R.A. ZAYLE, *Tetrahedron Letters*, 1965, 43, 3889.
9. W. ACKLIN, V.PRELOG et A.P.PRIETO, *Helv.chim.Acta.*, 1958, 41, 1416.
10. C.B.C.BOYCE et J.S.WHITEHURST, *J.chem.Soc.*, 1959, p.2022.
11. P.C.MUKHARJI et T.K.DAS GUPTA, *Tetrahedron*, 1969, 25, 5275.
12. D.J. CRISPIN, A.E. VANSTONE et J.S.WHITEHURST, *J.chem.Soc.*, série C, 1970, p.10.
13. A. FUERST, W.KOCH et M.R.USKOKOVIC, Fr 1519393 (Cl.C.07 c) 29 mars 1968; *Chem.Abst.*, 1969, 71, (1), 3577v.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
X
X 2ème P A R T I E X
X
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

CETALISATION SELECTIVE DE DICETONES OCTALINIQUE
ET TETRAHYDROINDANIQUE ET STEREOCHIMIE
DE LEURS ANALOGUES SATURES *

--oOo--

(*) avec Y. PIETRASANTA, Tetrahedron sous presse

Nous désirons étudier la transmission conformationnelle et la stabilité de la liaison éthylénique dans divers systèmes octaliniques et tétrahydroindaniques substitués dérivés du méthyl-8a dioxo-1,6 octahydro-1,2,3,4,6,7,8,8a naphthalène (I) et du méthyl-7a dioxo-1,5 tétrahydro-5,6,7,7a indane (II) précédemment préparés¹. Pour synthétiser de tels systèmes monosubstitués, nous devons effectuer diverses réactions sur une seule des deux fonctions cétones du système. Nous avons donc envisagé de protéger sélectivement l'une de ces fonctions.

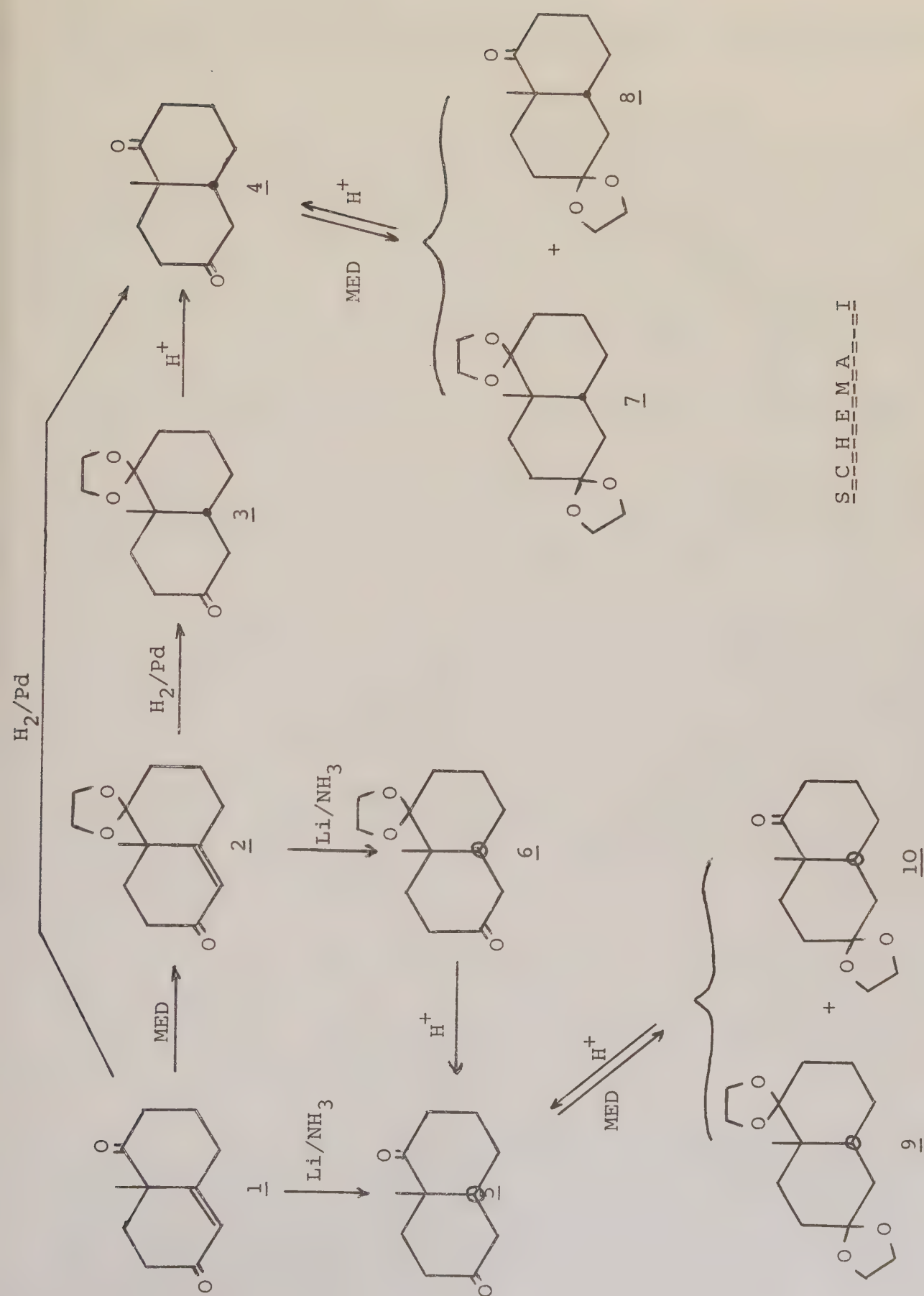
Deux procédés permettant de réaliser une réaction préférentielle sur l'une des fonctions cétones de systèmes bicycliques dicétoniques analogues à (I) et (II), ont été décrits :

1°) La réduction de la fonction oxo-1 par le borohydrure de sodium^{2,3} s'effectue de façon très sélective, cependant, les rendements sont faibles, tant au niveau de la réduction que lorsqu'on régénère la fonction cétone.

2°) La cétalisation par l'éthylène glycol dans le benzène à ébullition en présence d'acide paratoluènesulfonique (Ts-OH) ne se fait pas uniquement sur la fonction oxo-1^{4,5}. Il faut remarquer qu'ensuite la régénération de la cétone est facile et se fait avec un excellent rendement.

Il est donc intéressant de mettre en oeuvre une méthode de cétalisation vraiment sélective qui constituerait un moyen de protection simple et réalisable avec un bon rendement. Nous avons effectué pour cela la cétalisation des dicétones (I) et (II) par l'éthyl-2 méthyl-2 dixolanne-1,3 (M.E.D.). Il s'agit d'une réaction d'échange ou de transcétalisation réalisée à température ordinaire en présence d'acide Ts-OH.

.../...



CETALISATION DU METHYL-8a DIOXO-1,6 OCTAHYDRO-1,2,3,4,6,7,8,8a
NAPHTALENE (1)

La réaction de la dicétone (1) avec l'éthylène glycol a été étudiée par de nombreux auteurs et l'on peut remarquer que si SWAMINATHAN et NEWMAN⁶ décrivent essentiellement la formation du monocétal en 6, COREY et coll⁴, ainsi que Mc MURRY⁷ obtiennent surtout le monocétal en 1 (2) à côté de cétone cétalisée en 6 et de dicétal. Par contre, la réaction avec le M.E.D. est particulièrement sélective et nous a permis d'obtenir le dicétal (2) pur.

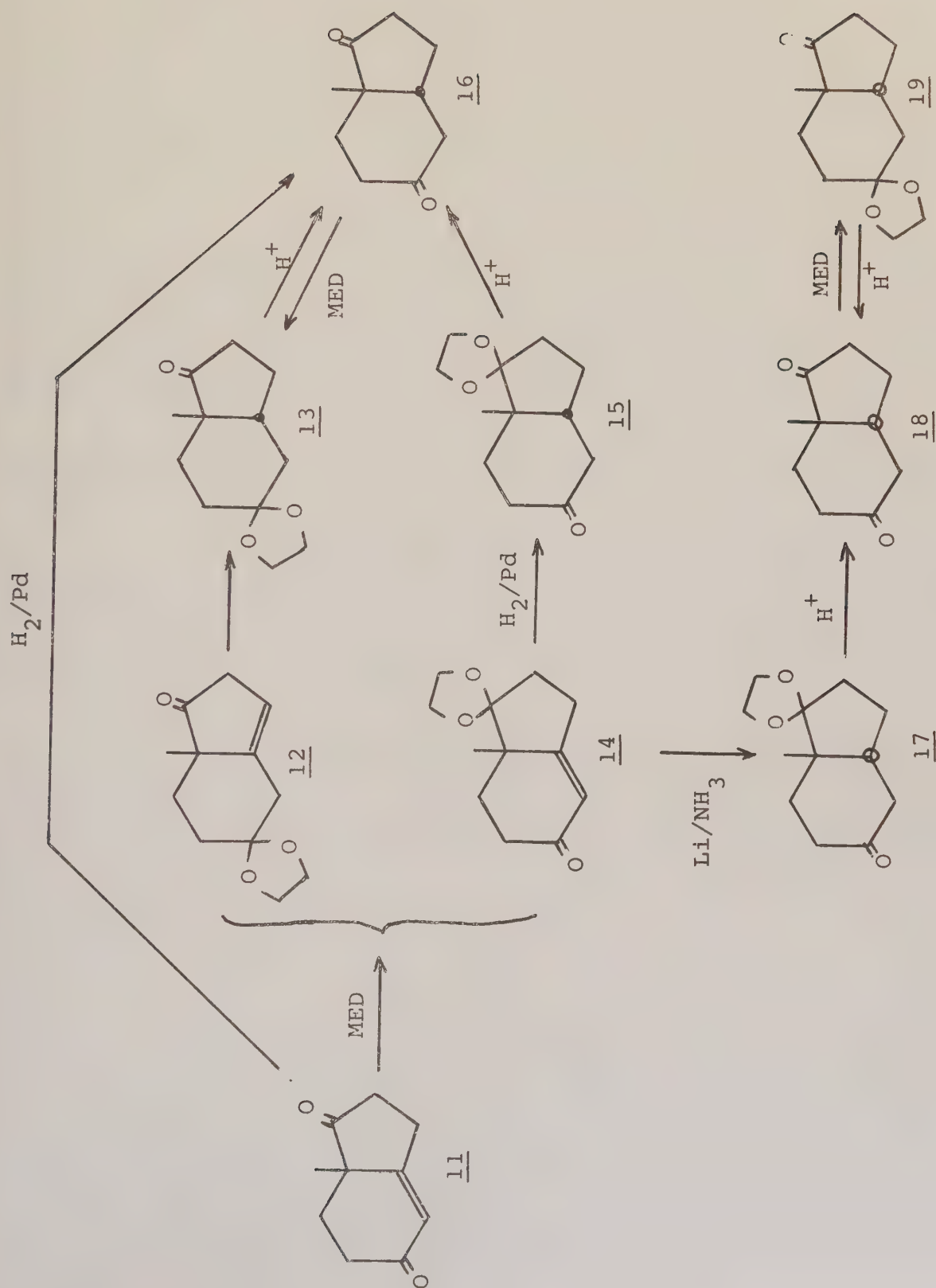
CETALISATION DU METHYL-7a DIOXO-1,5 TETRAHYDRO-5,6,7,7a INDANE (2)

Des essais de cétalisation ont été également effectués par divers auteurs sur la dicétone (11) sans que cette réaction ait pu être réalisée avec une sélectivité suffisante.

En effet, par action de l'éthylène glycol, la dicétone (11) est susceptible de conduire au monocétal en position 1 (14), au monocétal en 5 (12) et au dicétal. KUCHEROV et coll⁵ obtiennent à partir d'un mélange réactionnel initial contenant 1 mole de dicétone pour 1,5 mole d'éthylène glycol, les deux monocétals (14) et (12) en mélange dans les proportions respectives de 30 % et 70 %. Opérant dans des conditions analogues mais avec 2,5 moles d'éthylène glycol pour 1 mole de dicétone (11), WHITEHURST et coll⁸ obtiennent principalement le dicétal.

Comme pour la dicétone octalinique (1) nous avons réalisé la réaction du M.E.D. sur la dicétone (11). Nous obtenons avec un excellent rendement un mélange de deux monocétals dont l'un est en quantité prépondérante (95 %).

Le composé le plus abondant possède une fonction cétone conjuguée (en I.R. : $\nu(\text{co}) = 1672 \text{ cm}^{-1}$). Il ne peut s'agir que de la fonction située sur le noyau cyclohexanique ; en effet, on observe en RMN la présence d'un seul proton éthylénique. D'autre part, le λ_{max} en U.V. est de 242 nm, ce qui correspond bien à la valeur



calculée d'après les règles de WOODWARD. La valeur calculée pour une cyclopenténone β, β disubstituée étant de 214 nm, le composé prépondérant est donc le monocétal (14). L'autre composé ne peut être que le monocétal (12) ($\nu_{\text{C=O}} = 1745 \text{ cm}^{-1}$) au cours de la cétalisation de la fonction oxo-5, la double liaison a migré dans le cycle adjacent. Cette structure est confirmée par la RMN. En double résonance, on observe le couplage du proton éthylénique avec les deux protons en α du carbonyle très déblindés à cause de leur position allylique et un couplage lointain avec les deux protons allyliques en 4.

La cétalisation par le M.E.D. est donc, ici encore, une réaction sélective qui se fait principalement sur la fonction cétone non conjuguée. La formation d'une petite quantité de monocétal (12) n'est pas gênante car ce produit peut être facilement éliminé par chromatographie sur colonne d'alumine.

SYNTHESE DES MONOCETALS METHYLDECALINIQUES ET METHYLHYDRINDANIQUES

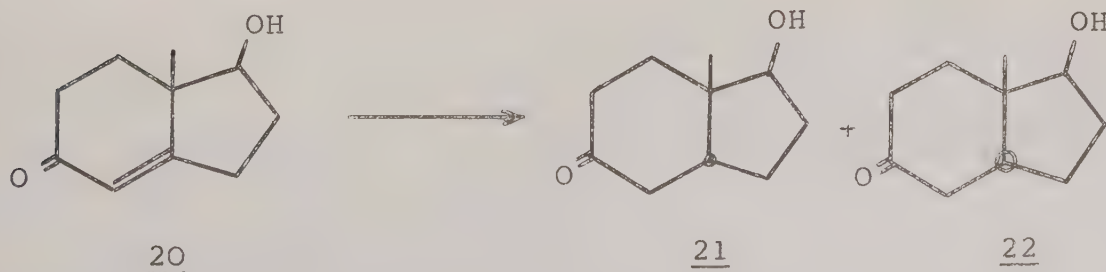
Il s'agit à présent de préparer les monocétals saturés dérivés des précédents. Ceci peut être envisagé soit par hydrogénation de la double liaison des monocétals précédemment obtenus, soit directement par cétalisation des dicétones saturées.

Par analogie avec les études réalisées sur les systèmes $\Delta^{4a(5)}$ octaliniques et $\Delta^{3a(4)}$ tétrahydroindaniques^{3,5}, nous avons effectué l'hydrogénation des monocétals (2) et (14) en présence de Palladium sur charbon ou sur carbonate de calcium dans le méthanol. Nous avons obtenu respectivement les deux monocétals cis (3) et (15). La nature de la jonction de cycles a pu être établie sans ambiguïté puisque l'on régénère respectivement par hydrolyse acide les dicétones (4) et (16) cis, connues. De la même façon, le monocétal (12) conduit par hydrogénation dans les mêmes conditions au monocétal en 5 (13) à jonction de cycles cis. Le composé (13) conduit bien par hydrolyse acide à la dicétone cis (16). Il faut remarquer que les réactions d'hydrogénation des monocétals (2) et (14) se font avec un excellent rendement en milieu neutre ou légèrement basique (en présence de triéthylamine) dans lesquels les cétals sont plus stables.

La dicétone saturée cis (4)⁹ mise en réaction avec le M.E.D. conduit à un mélange contenant 30 % de monocétal en 6 (8), et 70 % de dicétal (7). Ce résultat montre qu'il y a une faible différence de réactivité entre les deux cétones cyclohexaniques du composé (4).

La cétalisation de la dicétone méthylhydrindanique (16) par le M.E.D. conduit, avec un rendement supérieur, à un résultat identique à celui obtenu par réaction avec l'éthylène glycol⁵. Seul, le monocétal (13), identique au produit résultant de l'hydrogénation du monocétal (12) est obtenu.

Les composés décaliniques trans sont en général préparés par réduction des dérivés $\Delta^{4a(5)}$ octaliniques au moyen du lithium dans l'ammoniac liquide. En particulier BOYCE et WHITEHURST² obtiennent par cette méthode, la dicétone trans (5) à partir de la dicétone (1). Par contre, l'obtention des hydrindanes trans à partir des $\Delta^{3a(4)}$ tétrahydroindanes est beaucoup plus difficile¹⁰ et dépend de la position et de la nature des substituants sur les cycles ; les résultats obtenus lors de la réduction de tels systèmes par Li/NH₃ sont peu homogènes ; ainsi, BOYCE et WHITEHURST³, à partir du cétole (20), observent la formation exclusive du cétole cis (21), alors que par la même méthode, BAGGALEY et coll¹¹ obtiennent les deux cétoles cis (21) et trans (22) en mélange, le composé (22) à jonction de cycles trans étant majoritaire. Par ailleurs, NOMINE et coll¹² ont observé que la présence d'un substituant assez encombrant en position 4 dans une méthyl $\Delta^{3a(4)}$ tétrahydroindane dione, conduit même par hydrogénation en présence du palladium sur charbon au composé méthylhydrindanique trans.



Nous avons effectué dans des conditions identiques la réduction par le lithium dans l'ammoniac liquide, des dicétones (1) et (11) ainsi que celle des monocétals (2) et (14). La dicétone (1) est réduite exclusivement en méthyl décaline dione trans (5)². Par contre, la méthyl tétrahydroindanedione (11) conduit uniquement à la dicétone saturée cis (16) correspondante.

Dans les mêmes conditions, les deux monocétals (2) et (14) conduisent respectivement aux deux monocétals saturés correspondants à jonction de cycle trans (6) et (17). En effet, en milieu acide, les produits sont hydrolysés et donnent les dicétones trans correspondantes (5) et (18)^{2,11}.

Il est donc intéressant de remarquer que, si la réduction de la dicétone tétrahydroindanique (11) par Li/NH₃ conduit au produit saturé à jonction de cycles cis, thermodynamiquement le plus stable, celle du monocétal en 1 (14), donne par la même méthode le produit à jonction de cycles trans (17) qui est un intermédiaire de synthèse important pour la préparation de stéroïdes et de terpénoïdes. La différence des résultats obtenus selon que la cétone cyclopentanique est cétalisée ou non, est assez inattendue. En tout état de cause, il représente une nouvelle méthode particulièrement intéressante de synthèse de systèmes méthyl hydrindanique trans. Il est bien connu¹⁰ qu'en série méthyl hydrindanique la différence d'énergie entre les isomères cis et trans est relativement faible. Il est donc possible de concevoir qu'une modification de substituant dans le cycle le plus tendu peut inverser la stabilité relative de ces isomères, ainsi que celle des états de transition correspondants, dans le mécanisme de réduction proposé par ROBINSON¹³.

La céatalisation par le M.E.D. des cétones saturées trans (5) et (18) donne les mêmes résultats que pour les composés cis correspondants ; la dicétone (5) conduit à un mélange du dicétal (9) (70 %) et du monocétal (10) (30 %) et, la dicétone (18) au seul monocétal (19).

L'ensemble des résultats obtenus par céatalisation par le M.E.D. à température ambiante permet de dégager une échelle de réac-

tive que la cyclopentanone, elle même plus réactive que la cyclohexénone.

Toutefois, le fait qu'il subsiste, dans la plupart des cas de céatalisation, une certaine quantité de dicétone de départ implique que les différences de réactivité, bien que suffisantes pour pouvoir entraîner la sélectivité, sont relativement faibles. Il est donc particulièrement intéressant d'effectuer la céatalisation dans des conditions douces (c'est le cas d'une réaction d'échange) et à la température ordinaire. On peut, en effet, estimer que l'élévation de température pourrait diminuer les différences relatives de réactivité et, par suite, la sélectivité. A cet égard, les travaux de ROSENKRANZ et coll¹⁴ sont particulièrement significatifs.

Le procédé de céatalisation que nous avons utilisé paraît donc parfaitement adapté à la céatalisation sélective de systèmes polycycliques comportant plusieurs fonctions cétones.

DETERMINATION SPECTROGRAPHIQUE DE LA NATURE DE LA JONCTION DE CYCLES

Nous avons constaté, au cours des synthèses précédentes que la corrélation permettant de déterminer, par voie chimique, si une jonction de cycles est cis ou trans, n'est pas toujours évidente. Il est intéressant de pouvoir déterminer la nature de la jonction des cycles par une méthode spectrographique. Nous possédons un ensemble de composés bicycliques méthylés ayant une fonction cétone en position 5 ou 6 sur le cycle A, et soit une fonction cétone, soit un cétal en position 1. L'étude du signal RMN du groupe méthyle doit permettre de déterminer la nature de la jonction de cycles.

La méthode la plus couramment utilisée est celle de WILLIAMSON et coll¹⁵. Elle est basée sur le fait que, dans le cas d'une jonction trans, il existe un couplage à longue distance, en W, entre les protons du méthyle angulaire axial et le proton, également axial, de la jonction de cycles. Ce couplage entraîne, soit le dédoublement du signal du méthyle soit, plus couramment, son élargissement. Ainsi, la différence des largeurs à mi-hauteur des

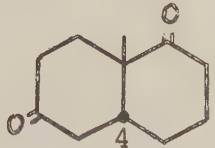
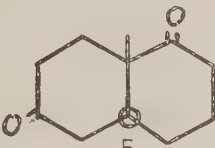
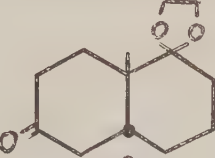
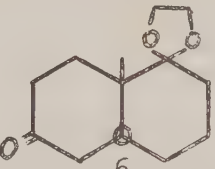
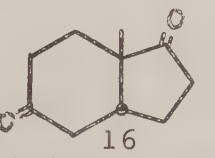
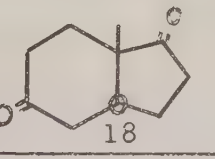
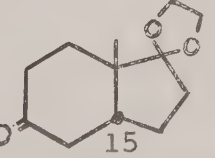
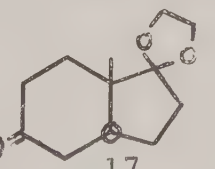
FORMULES	$\Delta h_{1/2}$	δ_{CCl_4}	$\delta_{C_6D_6}$	$\Delta_{C_6D_6}^{CCl_4}$
	0,28 litt. ¹⁵ 0,23+0,11	79	57	22
	0,64 litt. ¹⁵ 0,53+0,09	78	42	36
	0,60	70	64	6
	0,57	69	58	11
	0,30	72	53	19
	0,16	72	48	24
	0,22	60	63	-3
	0,64	66	52	14

TABLEAU 1

$\Delta h_{1/2}$ représente la largeur à mi-hauteur du méthyle angulaire par rapport à celle du T.M.S. (en Hz)

Les glissements chimiques δ sont donnés en Hz. (mesurés sur appareil VARIAN A60 -60 MHz-)

pics du méthyle angulaire et du TMS ($\Delta h_{1/2}$) est plus grande pour l'isomère trans que pour l'isomère cis. Il paraît, a priori, possible d'étendre ces résultats obtenus en série décalinique aux composés de la série hydrindanique.

Nous avons vérifié que pour les dicétones méthyl-décaliniques cis (4) et trans (5) on retrouve bien, aux erreurs d'expérience près, les résultats donnés par WILLIAMSON et coll¹⁵. La règle s'applique aussi aux cétones méthylhydrindaniques possédant une fonction cétal en position 1, cis (15) et trans (17) (cf Tableau 1). Par contre, les résultats ne sont pas probants pour les cétones méthyl-décaliniques cis (3) et trans (6), possédant une fonction cétal en position 1, où les valeurs trouvées sont pratiquement les mêmes, $\Delta h_{1/2}$ étant de l'ordre de 0,6 Hz. Quant aux dicétones méthylhydrindaniques cis (16) et trans (18), les valeurs trouvées sont inversées par rapport aux valeurs attendues puisque le signal du méthyle du composé cis est plus large que celui du composé trans. Notons que dans ce dernier cas, si l'on examine le composé (18) à conformation rigide, on constate d'une part, que les quatre liaisons en W concourant au couplage lointain ne sont pas coplanaires, d'autre part, que le méthyle et le proton de la jonction de cycles sont pseudoaxiaux par rapport au cycle cyclopentanique et non axiaux comme dans le cas de noyaux cyclohexaniques. Enfin, WILLIAMSON n'a pas donné d'exemple de structures décaliniques possédant le carbone en 1 totalement substitué. Il apparaît donc que cette méthode basée sur des mesures de faibles variations de la largeur à mi-hauteur des signaux est trop soumise aux légères modifications de la conformation des cycles et de la nature des substituants pour être généralisée à tous les systèmes que nous avons étudiés.

Nous avons alors mis en oeuvre une méthode basée sur la mesure et la comparaison des effets de solvants selon FETIZON et coll¹⁶. Les effets de solvant $\Delta_{C_6D_6}^{CCl_4}$ (cf Réf.¹⁶) entre le tétra-

chlorure de carbone et le benzène hexadeutérié sur les méthyles angulaires, peuvent être interprétés dans tous les cas qui nous intéressent par la théorie du complexe de collision de WILLIAMS

$$\Delta_{C_6D_6}^{CCl_4} = \delta_{CCl_4} - \delta_{C_6D_6}$$

et BHACCA¹⁷. Les glissements chimiques des méthyles angulaires mesurés dans le tétrachlorure de carbone ne permettent pas de différencier les isomères cis des isomères trans sauf dans le cas des monocétals hydrindaniques (15) et (17). Par contre, dans le benzène hexadeutéérié, l'écart minimum, observé pour les dicétones méthylhydrindaniques cis (16) et trans (18), est de 5Hz. L'effet de solvant est total en solution suffisamment diluée, de l'ordre de 0,6M ; une dilution plus importante ne modifie plus le glissement chimique tandis qu'en solution plus concentrée, l'effet de solvant est diminué.

Nous constatons (cf Tableau 1) que les effets de solvants mesurés pour les méthyles angulaires sont compatibles avec la règle semi-empirique du plan du carbonyle de WILLIAMS et BHACCA¹⁷. En particulier, la monocétalisation entraîne une diminution de l'effet de solvant puisqu'il n'y a complexation de la molécule de benzène hexadeutéérié qu'avec un seul carbonyle. Par ailleurs, les effets de solvant sur les composés à structure cis sont toujours inférieurs à ceux observés sur les composés trans, puisque dans ce dernier cas, les méthyles toujours axiaux sont blindés par les noyaux de C_6D_6 intervenant dans le complexe, tandis que dans le cas des composés cis, il existe une certaine proportion de forme à méthyle équatorial sur lequel l'effet de solvant est nul ou faiblement négatif¹⁷. Ainsi, dans le cas des composés décaliniques (3) et (6), que la méthode de WILLIAMSON ne permettait pas de différencier, l'effet de solvant pour le composé trans (6) est supérieur de 5Hz à celui observé pour le composé cis (3) ; de même pour les produits (16) et (18). Nos résultats montrent enfin que l'effet de solvant sur le méthyle angulaire est moins fort pour une cyclopentanone que pour une cyclohexanone. Ceci peut être expliqué par le fait que le caractère axial du méthyle angulaire par rapport à une cyclopentanone est moins marqué que par rapport à une cyclohexanone.

La comparaison des effets de solvant sur le glissement chimique du méthyle angulaire, lorsqu'on passe du tétrachlorure de carbone au benzène hexadeutéérié, constitue donc une méthode intéressante pour déterminer la nature de la jonction de cycles dans le cas de systèmes bicycliques décaliniques ou hydrindaniques comportant au moins une fonction cétone.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en capillaire à l'aide de l'appareil du Dr. TOTTOLI.

Les analyses ont été effectuées au Laboratoire de micro-analyse du C.N.R.S. à l'E.N.S.C.M.

Les spectres U.V. des produits en solution dans l'éthanol à 95 % ont été pris à l'aide d'un spectrophotomètre BECKMAN DK1.

Les spectres I.R. ont été déterminés soit avec un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 221, soit avec un spectrophotomètre BECKMAN IR8 sur des solutions dans le tétrachlorure de carbone de concentration 0,15 à 0,25M (cuve de 0,2mm à fenêtre de NaCl). La position des bandes est donnée en cm^{-1} avec une incertitude de l'ordre de $\pm 2,5 \text{ cm}^{-1}$. Les lettres FF, F, m et f signifient respectivement : intensité très forte, forte, moyenne et faible.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un spectrographe VARIAN A60 et, pour les études de double résonance, sur un spectrographe VARIAN HA 100. La référence interne est le TMS ; les glissements chimiques sont donnés en 10^{-6} .

Les chromatographies en phase vapeur ont été effectuées sur un appareil PERKIN-ELMER F 20 (phase stationnaire : graisse de silicone DC à 15 % sur Célite 545 60/100 mesh, longueur de colonne : 2m, diamètre : 1/8 pouce, gaz vecteur : N_2 , pression : 1 bar, température colonne : 230° , échantillon : 330°).

La C.C.M. a été effectuée sur des plaques de silice plâtrée G. MERCK (épaisseur : 0,25mm éluant : éther-éther de pétrole : 80-20)

.../...

PREPARATION DE L'ETHYL-2 METHYL-2 DIOXOLANNE-1,3 (M.E.D.)

Dans un ballon muni d'un séparateur de phase de type DEAN-STARK, on introduit 576 g de méthyl-éthylcétone, 600 g d'éthylène glycol, 20 g d'acide TsOH et 500 cm³ de benzène. On porte à ébullition pendant 30h jusqu'à extraction de toute l'eau formée. On place alors sur le ballon une colonne VIGREUX et le mélange est distillé. La fraction dont le point d'ébullition est supérieur à 100°C est recueillie jusqu'à apparition de fumées blanches (820g, 90 %). Cette fraction est stabilisée par quelques gouttes de triéthylamine et sera utilisée pour les réactions de céatalisation.

ETHYLENEDIOXY-1,1 METHYL-8a OXO-6 OCTAHYDRO-1,2,3,4,6,7,8,8a NAPHTALENE 2

On agite à 25°C pendant 30h, 5g de dicétone 1 dans 20cm³ de M.E.D. contenant 2 % d'éthylène glycol en présence de 100 mg d'acide TsOH. La réaction est arrêtée par adjonction de triéthylamine. Le mélange réactionnel est dilué avec 50 cm³ de benzène et lavé avec 20 cm³ d'eau. Les solvants sont évaporés. Le produit brut est chromatographié sur alumine (éluant : éther-éther de pétrole : 30-70). On isole 5g de monocétal 2 (Rdt : 80 %). F = 65-66° (éther/pentane) en accord avec la littérature⁷ : F = 66-67° (éther isopropylique). C.C.M. : Rf = 0,76 1 : Rf : 0,53 . (C,69,96 ; H,8,27. Calc. pour C₁₃H₁₈O₃ : C,70,24 ; H,8,16). Spectre I.R. : ν (co) : 1672FF, autres bandes importantes : 2960FF, 1890FF, 1622m, 1430m, 1238m, 1172F, 1155F, 1139m, 1120F, 1085F, 1060F, 1030m, 1020m, 950m, 919m et 873m. Spectre de RMN (CCl₄) : singulet (3H) à δ =1,31 (CH₃ angulaire), singulet (4H) à δ =3,92 (cétal), doublet (1H), J=1,5 Hz à δ =5,63 (proton éthylénique).

.../...

CETALISATION DU METHYL-7a DIOXO-1,5 TETRAHYDRO-5,6,7,7a INDANE 11
PAR LE M.E.D.

5g de 11 dans 50 cm³ de M.E.D. contenant 2 % d'éthylène glycol sont agités à 25°C pendant 36h en présence de 400 mg d'acide TsOH. Le traitement est identique à celui effectué pour la préparation de 2. On obtient après chromatographie sur alumine (éluant : éther-éther de pétrole : 30-70) : 0,3g de 12 et 5,5g de 14. Rdt 93 %.

a) Ethylènedioxy-5,5 méthyl-7a oxo-1 Δ^3 (3a)
hexahydroindane 12

F=50-52° (éther-éther de pétrole). (Litt.⁵ : F = 68-69° (hexane)). C.C.M. : Rf = 0,60 (11 : Rf : 0,43). (C,69,12 ; H,8,05. Calc. pour C₁₂H₁₆O₃ : C,69,21 ; H,7,74). Spectre I.R. : ν (co) : 1745FF, autres bandes importantes : 2960FF, 2880FF, 1458m, 1445m, 1425f, 1350m, 1300m, 1285F, 1270F, 1238m, 1120FF, 1095FF, 1021m, 1001F, 974f, 945m, et 857m. Spectre de R.M.N. (CCl₄) : singulet (3H) à δ =1,13 (CH₃ angulaire), singulet large (2H) à δ =2,35 (H en 4), multiplet mal résolu (2H) à δ =2,83 (H en 2), singulet (4H) à δ =3,87 (cétal), multiplet mal résolu (1H) largeur à mi-hauteur : 5Hz, à δ =5,61. Par irradiation du signal à 2,35, le signal à 5,61 devient triplet (J=2,0Hz) ; par irradiation du signal à 2,83, le signal à 5,61 devient singulet large (largeur à mi-hauteur : 2,5Hz) et par irradiation simultanée des deux signaux à 2,35 et 2,83, singulet fin (largeur à mi-hauteur : 1,8HZ).

b) Ethylène dioxy-1,1 méthyl-7a oxo-5
tétrahydro-5,6,7,7a indane 14

F = 36-37° (éther-éther de pétrole). C.C.M. : Rf : 0,55. (C,69,17 ; H,7,62. Calc. pour C₁₂H₁₆O₃ : C,69,21 ; H,7,74). Spectre I.R. : ν (co) : 1672FF, autres bandes importantes : 2980FF, 2960FF, 2882FF, 1460m, 1450m, 1420f, 1372f, 1342m, 1312F,

1260F, 1220F, 1158FF, 1130FF, 1067F, 1040FF, 1015F, 948m, 928F, 880f et 860f. Spectre de RMN (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=1,23$ (CH_3 angulaire), singulet (4H) à $\delta=3,91$ (cétal), triplet (1H), $J=1,5\text{Hz}$ (proton éthylénique à $\delta=5,64$). Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}=242\text{nm}$ ($\epsilon=1400$).

HYDROGENATION CATALYTIQUE DE 2, 12 et 14

On dissout 2g du produit à hydrogéner dans 200 cm^3 de méthanol. On ajoute 300 mg de catalyseur (Pd 10 % sur charbon ou sur CaCO_3) et quelques gouttes de triéthylamine. L'hydrogénation est effectuée en agitant à 25°C sous 1 atmosphère pendant 2h. Le catalyseur est alors filtré et le méthanol évaporé.

CIS ETHYLENEDI OXY-1,1 METHYL-8a OXO-6 PERHYDRONAPHTALENE 3

Rdt à partir de 2 : 1,85g (90 %). F = 53-55° (éther-éther de pétrole). (Litt.⁷ : F = 54-54,5° (éther isopropylique)) C.C.M. : Rf : 0,80. C.P.V. : temps de rétention = 9 mn 17s. (C,69,06 ; H,8,93. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C,69,61 ; H,8,99). Spectre I.R. : $\nu(\text{co})$: 1711FF, autres bandes importantes : 2950FF, 2882FF, 1465m, 1458m, 1440m, 1419m, 1345f, 1332m, 1322f, 1288f, 1257f, 1227m, 1188F, 1150F, 1110F, 1088FF, 1048m, 1030FF, 988m, 945F, 905m, 888f, et 875m. Spectres de RMN : (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=1,17$ (CH_3 angulaire), singulet (4H) à $\delta=3,93$ (cétal); (C_6D_6) : singulet (3H) à $\delta=1,07$ (CH_3 angulaire), singulet (4H) à $\delta=3,58$ (cétal).

CIS ETHYLENEDI OXY-1,1 METHYL-7a OXO-6 HYDRINDANE 15

Rdt à partir de 14 : 1,95g (97 %). C.C.M. : Rf = 0,75. (C,67,96 ; H,8,52. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C,68,55 ; H,8,63). Spectre I.R. : $\nu(\text{co})$: 1720FF, autres bandes importantes : 2960FF, 2935FF, 2880FF, 1460m, 1437f, 1415f, 1375m, 1340f, 1305m, 1290f, 1200F, 1140FF, 1098FF, 1071F, 1042FF, 988f, 948m, 930m et 859f. Spectres de RMN : (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=1,00$ (CH_3 angulaire) singulet (4H) à $\delta=3,87$ (cétal) ; (C_6D_6) : singulet (3H) à $\delta=1,05$ (CH_3 angulaire), singulet (4H) à $\delta=3,52$ (cétal).

CIS ETHYLENEDIOXY-5,5 METHYL-7a OXO-1 HYDRINDANE 13

Rdt à partir de 200 mg de 12 : 180 mg (90%). C.C.M. :
 Rf : 0,72. (C,68,72 ; H,8,52. Calc. pour $C_{12}H_{18}O_3$: C,68,55 ;
 H,8,63). Spectre I.R. $\nu(\text{co})$: 1740FF, autres bandes importantes :
 2960FF, 2930FF, 2877F, 2860F, 1450F, 1373m, 1282m, 1260m, 1180m,
 1110FF, 1070F, 1049F, 1028m, 1000f, et 935f. Spectre de RMN (CCl_4) :
 singulet (3H) à $\delta=1,00$ (CH_3 angulaire), singulet (4H) à $\delta=3,85$
 (cétal).

REDUCTION PAR LE LITHIUM DANS L'AMMONIAC LIQUIDE de 1,2,11 et 14

Dans un ballon refroidi à -60°C , on verse environ 200cm^3
 d'ammoniac liquide. On ajoute alors du lithium en fines lamelles
 jusqu'à persistance d'une couleur bleue intense. On ajoute ensuite
 pendant 30 mn avec agitation, 2g de produit à réduire dissous dans
 20cm^3 de THF anhydre. Si, au cours de l'addition, la couleur bleue
 de la solution disparaît, on ajoute du lithium jusqu'à coloration
 persistance. L'addition est effectuée à -60°C et le mélange est
 maintenu à cette température sous agitation pendant encore 30 mn.
 L'excès de lithium est alors hydrolysé par une solution saturée
 de NH_4Cl . L'ammoniac est ensuite évaporé, la phase organique sé-
 parée et la phase aqueuse extraite à l'éther.

a) Trans méthyl-8a dioxo-1,6 perhydronaphtalène 5

Rdt à partir de 1 : 1,2g (60%). F = $58-59^\circ$ (éther-
 pentane) (Litt.¹⁸ : F = $57,7-59^\circ$ éther). (4 : F = $59-60^\circ$). C.C.M.
 Rf = 0,75 (4 : Rf identique). (C,73,4 ; H,8,9. Calc. pour $C_{11}H_{16}O_2$:
 C,73,3 ; H,9,0). Spectre I.R. : $\nu(\text{co})$: 1718FF et 1710FF, autres
 bandes importantes : 2940FF, 2870F, 1465m, 1450F, 1422m, 1370f,
 1340f, 1270f, 1225m, 1152m, 1040m et 945f. Spectres de RMN : (CCl_4)
 singulet (3H) à $\delta=1,30$ (CH_3 angulaire) (C_6D_6) : singulet (3H) à
 $\delta=0,70$ (CH_3 angulaire).

A titre comparatif, pour le composé cis 4 : spectre
 I.R. $\nu(\text{co})$: 1718FF, et 1708FF, autres bandes importantes : 2945FF,
 2878m, 1463m, 1450m, 1420F, 1372m, 1340m, 1305m, 1272m, 1258m,
 1220m, 1165m, 1152m, 1090F, 995m et 982m. Spectres de RMN : (CCl_4) :

$\delta=0,70$ (CH_3 angulaire).

b) trans_éthylènedioxy-1,1_méthyl-8a_oxo-6
perhydronaphtalène 6

Rdt à partir de 2 : 1,6g (80%). F = 34-36° (éther de pétrole). C.C.M. : Rf = 0,80. C.P.V. : temps de rétention 9 mn 9s. (C,69,72 ; H,8,15. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C,70,24 ; H,8,16). Spectre I.R. : $\nu(\text{co})$: 1710FF, autres bandes importantes : 2945FF, 2880FF, 1450F, 1435m, 1558f, 1532f, 1290m, 1275f, 1245f, 1222m, 1182FF, 1140F, 1115FF, 1090F, 1082F, 1050FF, 998m, 970f, 950F et 880f. Spectres de RMN : (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=1,15$ (CH_3 angulaire) singulet (4H) à $\delta=3,88$ (cétal) ; (C_6D_6) : singulet (3H) à $\delta=0,97$ (CH_3 angulaire), singulet (4H) à $\delta=3,55$ (cétal).

c) cis_méthyl-7a_dioxo-1,5_hydrindane 16

Rdt à partir de 11 : 1,2g (59%). F = 65-67° (éther-éther de pétrole). (Litt.³ : F = 71°). C.C.M. : Rf = 0,51 (C,71,89 ; H,8,48. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C,72,29 ; H,8,43). Spectre I.R. : $\nu(\text{co})$: 1742F et 1725FF, autres bandes importantes : 2965FF, 2935F, 2880F, 1468m, 1450m, 1408F, 1372m, 1335m, 1315f, 1270m, 1248m, 1220m, 1185f, 1142F, 1090F, 1050m, 1030f et 1008f. Spectres de RMN : (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=1,20$ (CH_3 angulaire); (C_6D_6) : singulet (3H) à $\delta=0,88$ (CH_3 angulaire).

d) trans_éthylènedioxy-1,1_méthyl-7a_oxo-5
hydrindane 17

Rdt à partir de 14 : 1,6g (79%). C.C.M. : Rf = 0,75. (C,68,59 ; H,8,76. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C,68,55 ; H,8,63). Spectre I.R. : $\nu(\text{co})$ = 1720FF, autres bandes importantes : 2960FF, 2880FF, 1470m, 1460m, 1450m, 1435f, 1418f, 1342f, 1308F, 1200F, 1145FF, 1098FF, 1072F, 1045FF, 990f, 968f, 950m, 932m et 860f. Spectres de RMN : (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=1,10$ (CH_3 angulaire); singulet (4H) à $\delta=3,88$ (cétal) ; (C_6D_6) : singulet (3H) à $\delta=0,86$ (CH_3 angulaire), singulet (4H) à $\delta=3,52$ (cétal).

HYDROLYSE DES CETALS 3,6,7,8,9,10,13,15 et 17

Les cétals sont mis en solution dans l'éther ; on y ajoute de l'acide sulfurique à 50 % ; l'ensemble est agité pendant 1h à 25°C. Les phases sont ensuite séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther et les phases organiques sont jointes et lavées avec une solution saturée de Na_2CO_3 et à l'eau. Après avoir chassé le solvant on recueille les cétones avec des rendements pratiquement quantitatifs.

TRANS METHYL-7a DIOXO-1,5 HYDRINDANE 18

A partir du monocétal 17 et par le mode opératoire décrit ci-dessus nous obtenons le composé 18. F = 38-39° (éther-pentane). C.C.M. : Rf : 0,51 (C,72,18 ; H,8,51. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C,72,29 ; H,8,43). Spectre I.R. : $\nu(\text{co})$: 1745FF et 1725FF, autres bandes importantes : 2965FF, 2932F, 2878F, 1470F, 1452m, 1448m, 1410m, 1377m, 1335f, 1250m, 1220m, 1140F, 1090F, 1052F, 1030m, 1010m, et 820f. Spectres de RMN : (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=1,20$ (CH_3 angulaire) ; (C_6D_6) : singulet (3H) à $\delta=0,81$ (CH_3 angulaire).

CETALISATION DE DICETONES PERHYDRONAPHTALENIQUES 4 et 5

On agite à température ambiante pendant 25h, 300 mg de dicétone dans 5 cm³ de M.E.D. contenant 2 % d'éthyléneglycol, en présence de 5 mg d'acide TsOH. Le traitement est le même que pour les monocétals insaturés. Après évaporation des solvants, le mélange brut est passé en C.P.V. puis chromatographié sur alumine.

Dans les deux cas des dicétones 4 et 5, après cétalisation le mélange présente trois tâches en C.C.M. dont l'une correspond à la dicétone de départ. Les deux autres sont de Rf supérieurs, et conduisent tous deux par hydrolyse acide aux dicétones correspondantes. En C.P.V., on observe seulement deux pics : les dicétones n'apparaissent pas dans les conditions utilisées.

a) cis_éthylènedioxy-6,6_méthyl-8a_oxo-1
perhydronaphtalène 8

C.C.M. : Rf = 0,78. C.P.V. : temps de rétention
= 7 mn 48s. Spectre I.R. : $\nu(\text{co}) : 1708 \text{ cm}^{-1}$.

b) cis_diéthylènedioxy-1,1,6,6_méthyl-8a
perhydronaphtalène 7

C.C.M. : Rf : 0,95. C.P.V. : temps de rétention
= 13 mn 56s. Spectre I.R. : pas d'absorption carbonyle.

c) trans_éthylènedioxy-6,6_méthyl-8a_oxo-1
perhydronaphtalène_trans 10

C.C.M. : Rf : 0,78. C.P.V. : temps de rétention
= 7 mn 40s. Spectre I.R. $\nu(\text{co}) = 1710 \text{ cm}^{-1}$.

d) trans_diéthylènedioxy-1,1,6,6_méthyl-8a
perhydronaphtalène 9

C.C.M. : Rf : 0,95. C.P.V. : temps de rétention
= 13 mn 45s. Spectre I.R. : pas d'absorption carbonyle.

B I B L I O G R A P H I E

1. G.BAUDUIN, H.CHRISTOL et Y.PIETRASANTA, *Bull.Soc.Chim.*,
359 (1973).
2. C.B.C. BOYCE et J.S. WHITEHURST, *J.Chem.Soc.*, 2680 (1960).
3. C.B.C. BOYCE et J.S. WHITEHURST, *J.Chem.Soc.*, 4547 (1960).
4. E.J.COREY, M.OHNO, R.B.MITRA et P.A.VATAKENCHERRY, *J.Amer.
Chem.Soc.*, 86, 478 (1964).
5. V.F.KUCHEROV, I.A.GURVICH et B.A.RUDENKO, *Bull.Acad.Sci.
U.S.S.R.* 8, 1362 (1964).
6. S.SWAMINATHAN et M.S.NEWMAN, *Tetrahedron*, 2, 88 (1958).
7. J.E.Mc MURRY, *J.Amer.Chem.Soc.*, 90, 6821 (1968).
8. D.J.CRISPIN, A.E.VANSTONE et J.S.WHITEHURST, *J.Chem.Soc.(C)*,
10 (1970).
9. I.N.NAZAROV, S.I.ZAVYALOV, M.S.BURMISTROVA, I.A.GURVICH et
L.I. SHMONINA, *J.Gen.Chem.U.S.R.R.*, 26, 465 (1956).
10. J.M.CONIA et G.MOINET, *Bull.Soc.Chim.*, 500 (1969).
11. K.H.BAGGALEY, S.G.BROOKS, J.GREEN et B.T.REDMAN, *J.Chem.Soc.(C)*
2671 (1971).
12. G.NOMINE, G.AMIARD et V.TORELLI, *Bull.Soc.Chim.*, 3664 (1968).
13. J.T.ROBINSON, *Tetrahedron*, 21, 1475 (1965).

.../...

- 14 G.ROSENKRANZ, M.VELASCO et F.SONDEHEIMER,*J.Amer.Chem.Soc.*,
76,5024 (1954) .
15. K.L.WILLIAMSON, T.HOWELL et T.A.SPENCER,*J.Amer.Chem.Soc.*,
88,325 (1966) .
16. M.FETIZON, M.GOLFIER et J.C.GRAMAIN,*Bull.Soc.Chim.*,275 (1968) .
17. D.H.WILLIAMS et N.S.BHACCA,*Tetrahedron*,21,2021 (1965) .
18. C.H.HEATHCOCK, R.RATCLIFFE et J.VAN,*J.Org.Chem.*,11,1796 (1972) .

--oOo--

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
X 3ème P A R T I E X
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

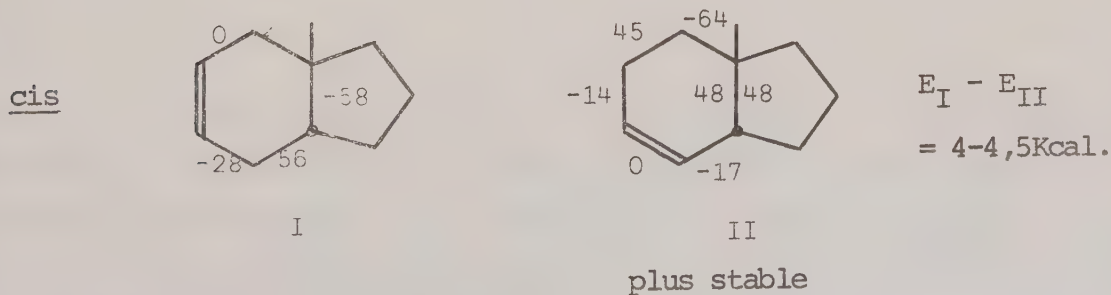
ETUDES STEREOCHIMIQUES EN SERIE TETRAHYDROINDANIQUE

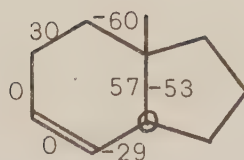
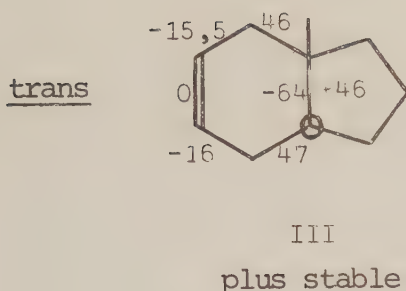
--oOo--

Pour compléter l'analogie avec les stéroïdes, il nous a paru intéressant de préparer conjointement à des composés méthyl-octaliniques analogues aux cycles A et B, des composés méthyl-tétrahydroindaniques (cycles C et D), d'autant plus que ces derniers n'ont fait jusqu'à présent l'objet d'aucune étude systématique sur la position préférentielle de doubles liaisons.

D'après la théorie de BUCOURT (1,2,3,4), et à l'aide des valeurs de BUCOURT et HAINAUT (3), on peut faire une bonne estimation de l'énergie de chaque isomère par rapport au système constitué par un cyclohexène demi-chaise trisubstitué et un cyclopentane dans sa forme la plus stable. Les différences d'énergie entre chaque isomère peuvent être calculées.

On admet généralement que les angles dièdres du cyclopentane doivent avoir des valeurs inférieures à 60° , mais BUCOURT et HAINAUT (3) ont montré que pour des valeurs d'angle dièdre supérieures à 40° , le cyclopentane était déjà très déstabilisé. Par suite, dans un système tétrahydroindanique, des conformations moins stables du cyclohexène (forme 1,2 diplanaire par exemple) peuvent être favorisées parce que, compte tenu de la transmission conformationnelle, elles favorisent la diminution de la valeur des angles dièdres dans le cyclopentane.





$$E_{IV} - E_{III} = 3-3,5 \text{ Kcal}$$

Ainsi, considérons les systèmes à jonction de cycles cis, l'un possédant la double liaison en 1,4 de la jonction de cycles I, l'autre en 1,3 II. En envisageant dans chaque cas la conformation la plus favorable, c'est-à-dire, la plus basse en énergie, on trouve tout de même une différence d'au moins 4 Kcal. mole⁻¹ au niveau des enthalpies de déformation. L'enthalpie la plus faible est celle du système II.

De même, si l'on compare les structures III et IV toutes deux à jonction de cycles trans et dans lesquelles la double liaison se trouve respectivement en 1,4 et en 1,3 de la jonction de cycles, on voit également, en considérant les conformations les plus vraisemblables pour les cycles cyclohexénique et cyclopentanique, que l'enthalpie de déformation de la structure III est inférieure d'au moins 3 Kcal.mole⁻¹, par rapport à celle de la structure IV.

Nous étudions là, par conséquent, un cas particulièrement net, dans lequel la théorie des dièdres doit permettre une prévision encore plus sûre des produits qui se formeront au cours des réactions : pour les systèmes tétrahydroindaniques à jonction de cycles cis, c'est le produit à double liaison en 1,3 qui doit

.../...

se former seul, pour les systèmes à jonction de cycles trans, c'est le produit à double liaison en 1,4 qui est de loin, le plus stable. Il est évident que la présence d'un groupe méthyle angulaire augmentant l'enthalpie des molécules à cause des interactions plus importantes avec les hydrogènes 1,3 diaxiaux, accentue les différences d'énergie entre la forme dans laquelle le cyclohexène et le cyclopentane ont des angles dièdres plus ouverts et celle dans laquelle les cycles sont plus aplatis.

Les différences d'énergie entre isomères sont donc bien plus importantes en série méthyltétrahydroindanique qu'en série méthyl octalinique. On doit donc s'attendre à obtenir en milieu équilibrant un isomère très nettement prépondérant.

STEREOCHIMIE DES ETHERS METHYLIQUES D'ENOL

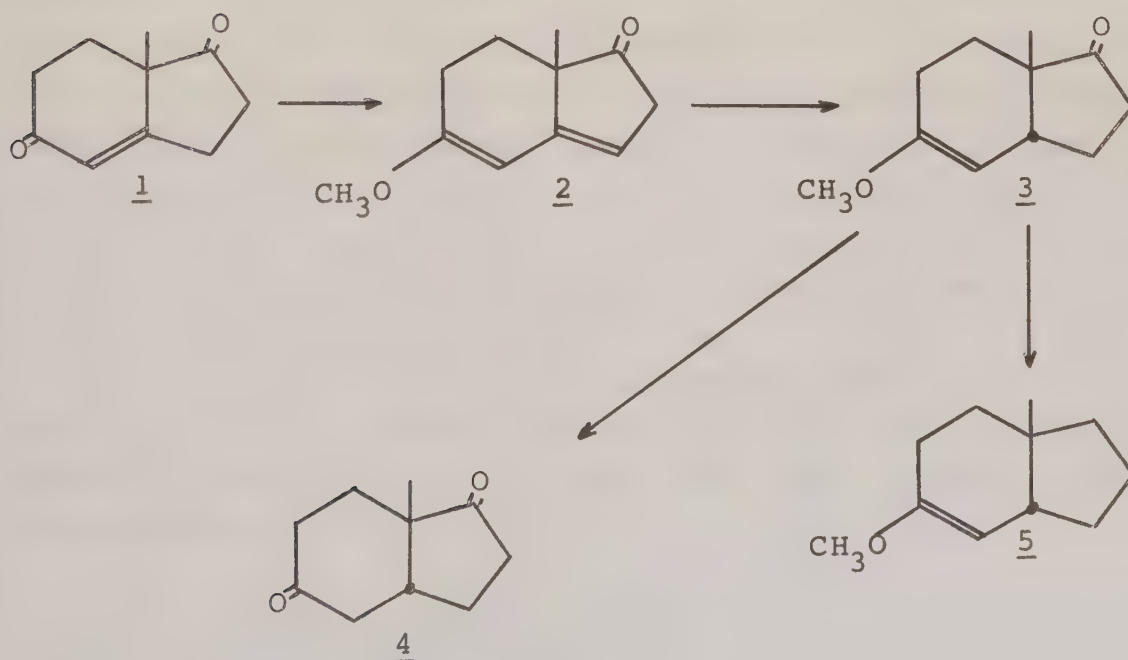
Par une méthode analogue à celle de BOYCE et WHITEHURST, qui ont effectué la synthèse des éthers d'énol éthyliques (5), nous avons préparé à partir de la dione 1 les éthers d'énol méthyliques. Dans ces conditions, seule la cétone conjuguée réagit. La réaction de la dione 1 avec l'orthoformiate de méthyle conduit à la cétone diénique 2. L'hydrogénation de 2 en utilisant un catalyseur basique, le palladium sur carbonate de calcium, donne un seul produit 3. Le spectre RMN de 3 possède dans la région des protons éthyléniques, un seul signal qui se présente sous la forme d'un doublet ($J=3,5\text{Hz}$) à $\delta=4,52 \cdot 10^{-6}$. L'allure de ce signal montre bien que la double liaison se trouve en 1,3 par rapport à la jonction de cycles, et le proton éthylénique est dédoublé par le proton angulaire. Si la double liaison avait été située en 1,4, le signal du proton éthylénique aurait été un triplet ou tout au moins, on aurait eu une constante de couplage différente.

Nous avons hydrolysé l'éther d'énol 3 et nous avons obtenu la dicétone saturée cis 4 connue (5,6). Par conséquent, on peut affirmer que l'éther d'énol 3 possède la jonction de cycles cis.

Cette structure est bien celle qui avait été prévue comme la plus stable. Nous l'avons d'ailleurs vérifié en plaçant l'éther d'énol 3 dans le benzène à ébullition en présence d'acide paratoluène sulfonique déshydraté. Ce milieu est connu comme équilibrant (4,7). Le produit n'est pas modifié dans ces conditions.

Nous avons également vérifié que la fonction cétone en 1 ne modifie pas l'ordre de stabilité des produits. En effet, par réaction de WOLF-KISHNER sur l'éther d'énol 3, on obtient un nouvel éther 5 qui possède, lui aussi, la double liaison en 1,3 par rapport à la jonction de cycles. Le signal du proton éthylénique est encore un doublet ($J=2,5\text{Hz}$) à $\delta=4,42.10^{-6}$. Ce produit n'est pas modifié par équilibrage au moyen de l'acide paratoluène sulfonique anhydre dans le benzène à ébullition.

Ces résultats confirment les prévisions faites à partir des règles de BUCOURT et sont conformes à ceux qui avaient été obtenus en série décahydroasindacénique (4).



SYNTHESE DE COMPOSES SUBSTITUE EN 5

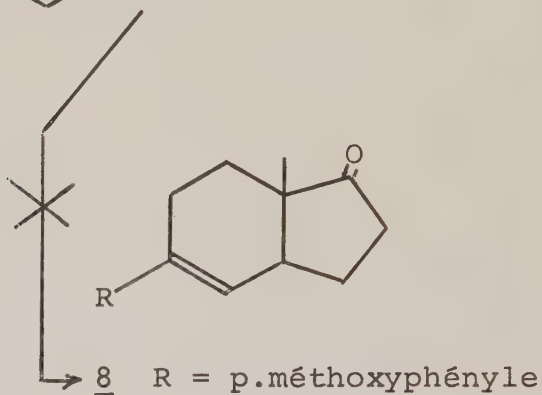
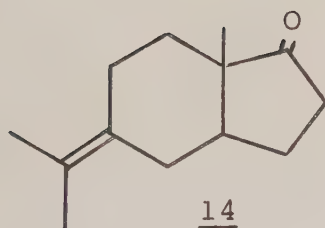
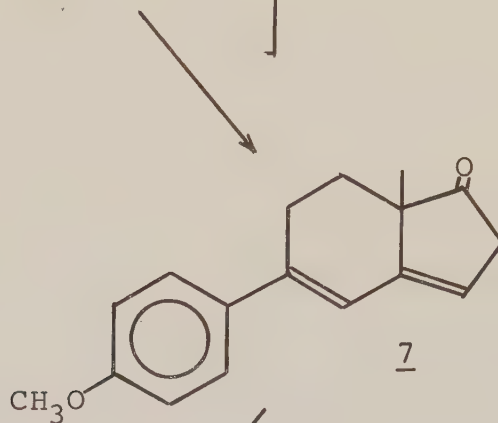
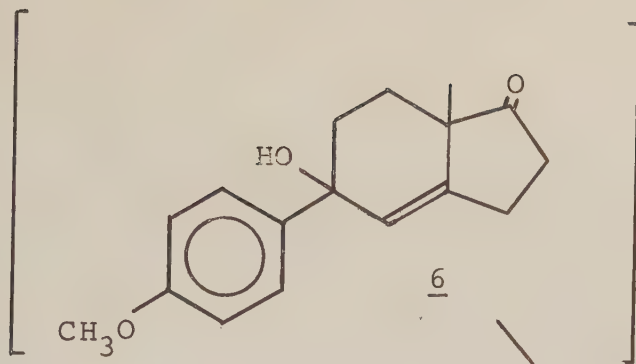
Comme en série décalinique la substitution a été effectuée par réaction de GRIGNARD.

Nous avons d'abord fait réagir le bromure de paraméthoxyphénylmagnésium sur la dicétone 1. Ce substituant est particulièrement intéressant car il conduit à des systèmes tétrahydroindaniques dont la structure est analogue à celle des stéroïdes du type oestrone. Cependant, si les effets électronique et stérique du cycle A sont conservés, le cycle B est supprimé. La réaction conduit au composé diénique 7. L'alcool intermédiaire 6 n'est pas isolé. Cependant, l'hydrogénation du composé 7 en présence de palladium sur carbonate de calcium est totale et il ne nous a pas été possible d'obtenir le produit 8 attendu, hydrogéné uniquement en 3,3a.

Nous avons alors effectué la réaction de GRIGNARD précédente sur la dicétone cis 4 (5,6). On obtient un alcool à jonction de cycles cis 9 dont la stéréochimie des substituants en 5 n'a pas été déterminée. Il est intéressant de remarquer que dans les conditions utilisées, seule la cétone en 5 réagit, ce qui laisse la possibilité d'obtenir des substitutions dissymétriques sur les carbonyles en 1 et en 5. L'alcool 9 a été ensuite déshydraté, d'une part au moyen de l'oxychlorure de phosphore en solution dans la pyridine, d'autre part au moyen d'une solution d'acide sulfurique à 50 % (8). La première méthode connue comme étant la plus douce serait susceptible d'être plus spécifique, cependant, nous obtenons, dans les deux cas, le même produit de déshydratation 8.

Afin de comparer l'effet du groupe paraméthoxyphényle et celui du groupe phényle, nous avons effectué la même suite de réactions avec la dicétone 4 et le bromure de phényl magnésium. De la même façon, nous obtenons seulement l'alcool 10 substitué en 5, puis par déshydratation au moyen des réactifs précédents, nous obtenons le produit 11.

1

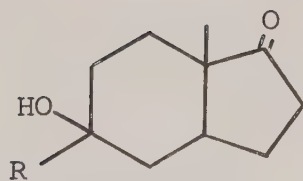


8 R = p.méthoxyphényle

11 R = phényle

13 R = isopropyle

4



9 R = p.méthoxyphényle

10 R = phényle

12 R = isopropyle

Les deux réactions précédentes se font de façon tout à fait semblable et nous verrons par la suite que les composés à double liaison 8 et 11 ont un comportement identique, ainsi que l'on pouvait d'ailleurs s'y attendre. Il suffira donc d'étudier celui du composé 11.

Enfin, pour introduire le substituant isopropyle et faire une étude analogue à celle effectuée par Mc MURRY (8) en série décalinique, nous avons fait réagir le bromure d'isopropylmagnesium sur la dicétone 4. Nous avons obtenu l'alcool 12, et, ce dernier déshydraté au moyen des deux réactifs utilisés précédemment, conduit chaque fois à un mélange équimoléculaire de deux composés 13 et 14, possédant respectivement la double liaison en position endocyclique et en position exocyclique. En effet, l'identification et le dosage relatif de ces composés ont pu être effectués en RMN, notamment grâce aux signaux du proton éthylénique et des méthyles. Les réactions d'isomérisation sur les composés substitués par un groupe isopropyle sont donc susceptibles de conduire à des produits comme 14 dans des proportions importantes.

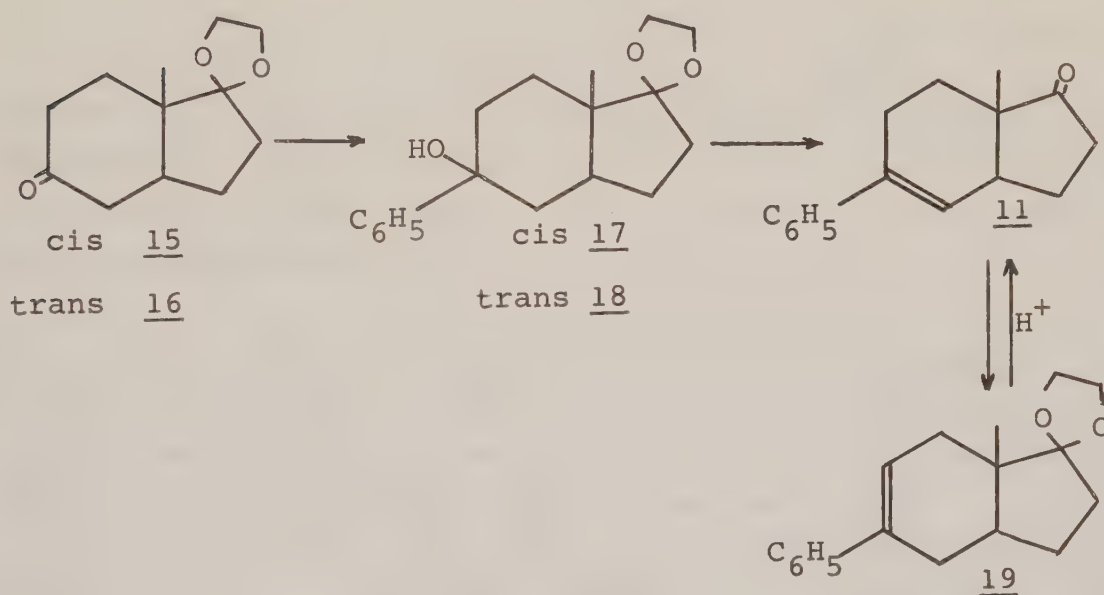
Nous poursuivrons donc notre étude uniquement sur les produits substitués en 5 par un groupe phényle.

La synthèse des systèmes hydrindaniques trans (6) n'a pu être réalisée qu'à partir de composés tétrahydroindaniques monocétalisés en 1. Nous avons donc été amenés à effectuer les réactions de substitution directement sur les monocétals hydrindaniques cis et trans 15 et 16.

La réaction du bromure de phénylmagnésium sur le monocétal cis 15 conduit à l'alcool de jonction de cycles cis 17 dont nous n'avons pas déterminé la stéréochimie des substituants en 5. La déshydratation par l'acide sulfurique conduit au composé 11 déjà obtenu précédemment.

De la même façon, à partir du monocétal à jonction de cycles trans 16, nous avons obtenu un alcool 18. Comme le com-

posé 17, cet alcool 18 n'a pas pu être déshydraté par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine. L'alcool 18, traité par l'acide sulfurique à 50%, conduit également au composé 11. Ce dernier n'est pas modifié par équilibrage au moyen de l'acide paratoluène sulfonique dans le benzène. Il s'agit donc bien du produit thermodynamiquement le plus stable dans lequel la position de la double liaison reste à déterminer. On peut donc affirmer, comme en série octalinique, que la jonction de cycles est affectée au cours des réactions précédentes.



Par analogie avec les travaux effectués en série octalinique, nous avons cétalisé la cétone 11. Il se forme un cétal unique 19 qui n'est pas modifié lorsqu'il est placé dans des conditions d'équilibrage avec l'acide paratoluène sulfonique anhydre. Si l'on fait réagir l'acide sulfurique sur le cétal 19 on régénère la cétone 11.

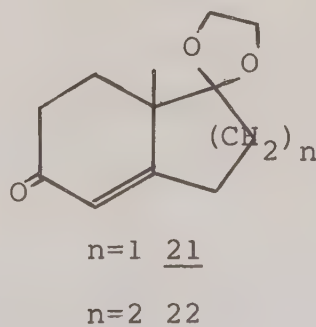
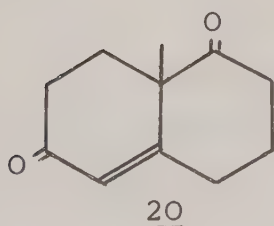
Il s'agit, à présent, de déterminer la nature de la jonction de cycles et la position de la double liaison dans les produits 11 et 19.

Nous avons vérifié que, dans les deux cas, la double liaison se trouve conjuguée avec le noyau aromatique. Elle est,

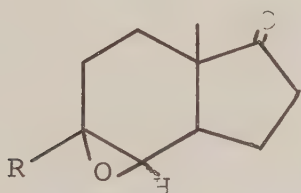
par conséquent, en position 1,3 ou 1,4 par rapport à la jonction de cycles. Sa position peut être précisée par l'étude de la multiplicité du proton éthylénique en RMN. En effet, si la double liaison est en 1,3 par rapport à la jonction de cycles, le proton éthylénique couplé avec le seul proton angulaire devrait être doublet ; dans le cas où la double liaison est en position 1,4 par rapport à la jonction de cycles, le proton éthylénique couplé avec 2 protons devrait être triplet.

Nous avons vu dans le cas des éthers d'énol 3 et 5, que le signal du proton éthylénique sous forme de doublet permettait de déduire sans ambiguïté que la double liaison était en 1,3 par rapport à la jonction de cycles. Cependant, dans le cas du composé 13 à substituant isopropyle, le signal du proton éthylénique dans la même position n'est plus doublet mais singulet large. Ce résultat est analogue à celui observé par Mc MURRY (8) en série méthyloctalinique.

L'introduction d'un substituant aromatique complique le signal du proton éthylénique. Ce phénomène ne peut être expliqué que par l'intervention d'un couplage lointain allylique déjà observé pour les protons éthyléniques des composés 1 (doublet, $J=1,5\text{Hz}$), 20 (doublet, $J=1,5\text{Hz}$), 21 (triplet, $J=1,5\text{Hz}$) et 22 (doublet, $J=1,5\text{Hz}$). Ce couplage allylique semble exalté par la conjugaison de la double liaison. Nous avons donc dû compléter l'étude de la multiplicité par l'utilisation de la double résonance et de preuves chimiques.



Par époxydation, le composé 11 conduit à un seul époxyde 23 qui présente en RMN le signal du proton époxydique sous forme singulet à $\delta=2,92.10^{-6}$. Ce résultat ne peut être expliqué que si la double liaison est en 1,3 par rapport à la jonction de cycles. En effet, si la double liaison s'était trouvée en 1,4, le proton de l'époxyde formé aurait été couplé avec au moins un des protons en 7.



23 R = phényle

24 R = p.méthoxyphényle

Des résultats tout à fait semblables ont été obtenus avec le composé 8 substitué par un groupe paraméthoxyphényle : l'époxyde 24 présente comme signal du proton époxydique un singulet à $\delta=2,73.10^{-6}$.

Par ailleurs, pour la cétone 11, le proton éthylénique a l'allure d'un multiplet à cinq raies pour lequel l'intensité relative des pics est 1:2:2:2:1. Les écarts entre les pics sont de 2Hz environ. Pour avoir un tel signal, il est nécessaire que le proton éthylénique soit, d'une part dédoublé avec un couplage de 4Hz et d'autre part, détriplé avec un couplage de 2Hz. La valeur maximum du couplage allylique est de 3,4Hz (9). Le couplage correspond à un angle α de 50° et à des angles ϕ (voir définitions tableau 1) égaux entre eux et à 40° . Le couplage vicinal donnant un doublet de constante de couplage relativement faible, est compatible avec une double liaison en position 1,3 par rapport à la jonction de cycles.

D'autre part, on observe dans le spectre du composé 11 un proton isolé large en position allylique ($\delta=2,55.10^{-6}$). Ce proton isolé est en principe le proton angulaire, ce qui confirme

.../...

VICINAL ET ALLYLIQUE

COUPLAGE VICINAL

α	J	α	J
0	10,0	90	0
5	9,9	95	0,1
10	9,7	100	0,5
15	9,3	105	1,1
20	8,8	110	1,9
25	8,2	115	2,9
30	7,5	120	4,0
35	6,7	125	5,3
40	5,9	130	6,6
45	5,0	135	8,0
50	4,1	140	9,4
55	3,3	145	10,7
60	2,5	150	12,0
65	1,8	155	13,1
70	1,2	160	14,1
75	0,7	165	14,9
80	0,3	170	15,5
85	0,1	175	15,9
90	0	180	16,0

COUPLAGE ALLYLIQUE

ϕ	J
0	3,4
5	3,4
10	3,3
15	3,2
20	3,0
25	2,8
30	2,6
35	2,3
40	2,0
45	1,7
50	1,4
55	1,1
60	0,9
65	0,6
70	0,4
75	0,2
80	0,1
85	0
90	0

COUPLAGE VICINAL

J calculé d'après MASZLO et coll. (10) $J=10 \cos^2 \alpha$ ($0^\circ < \alpha < 90^\circ$)

$$J=16 \cos^2 \alpha \quad (90^\circ < \alpha < 180^\circ)$$

α = angle entre les projections de NEWMAN de liaisons C-H des protons couplés

COUPLAGE ALLYLIQUE

 $\bar{J}$ calculé d'après BARFIELD (9)

$$J=3,41 \cos^2 \phi$$

Φ = angle des projections de NEWMAN de la liaison C-H allylique et de la perpendiculaire au plan de la double liaison (direction des électrons π).

la position de la double liaison proposée; en effet si cette double liaison était en 1,4, il y aurait 4 protons allyliques. L'irradiation de ce proton entraîne la suppression du couplage de 4Hz et inversement, l'irradiation du proton éthylénique entraîne une simplification du signal de ce proton allylique.

A cause de la possibilité d'une épimérisation de la jonction de cycles, nous devons envisager que le composé 11 peut être cis ou trans. Nous pensons que sa jonction de cycles est cis pour les raisons suivantes :

- 1°) à partir de l'alcool 10 cis, on obtient toujours le composé 11, même dans les conditions de déshydratation les plus douces.
- 2°) les valeurs calculées à partir des constantes de couplage pour les angles α et ϕ ne peuvent pas correspondre à la structure trans pour laquelle $\alpha = 110^\circ$, $\phi_1 = 0^\circ$ et $\phi_2 = 60^\circ$. Par contre, les valeurs $\alpha = 50^\circ$ et $\phi_1 = \phi_2 = 40^\circ$ correspondent, aux erreurs de lecture près sur les modèles, à la moyenne des valeurs mesurées pour les deux formes cis. Par ailleurs, la valeur $\alpha = 50^\circ$ est assez voisine de celle observée pour l'éther d'énol cis 3 pour lequel $J = 3,5\text{Hz}$, ce qui entraîne (tableau 1) $\alpha = 55^\circ$. La différence entre ces valeurs peut être expliquée par de fortes interactions de VAN der WAALS entre les hydrogènes aromatiques et les protons en 4 et en 6.
- 3°) C'est en série octalinique cis que Mc MURRY et ISSER (11) dans des travaux récents ont observé également le proton époxydique d'un époxyde en 5,6 singulet. En série trans, la configuration est telle qu'elle ne peut donner également un époxyde singulet.

Le proton éthylénique du cétal 19 est tout à fait différent de celui de la cétone 11. Il apparaît en effet comme un triplet ($J=1,5\text{Hz}$) dédoublé ($J=5\text{Hz}$) et il est légèrement plus déblindé que celui de la cétone. Ce proton doit donc correspondre à la position de la double liaison en 1,4 par rapport à la jonction de cycles.

Par ailleurs, dans le domaine des protons allyliques, le spectre RMN du cétal présente, non plus un proton isolé, mais un massif de 4 protons dont l'irradiation rend singulet le signal du proton éthylénique.

L'époxydation du cétal, en milieu acide, n'a pu être réalisée sans décétalisation.

Nous verrons que dans le cas des systèmes octaliniques les conditions de cétalisation sont épimérisantes. Il est donc également nécessaire de déterminer la nature de la jonction de cycles du cétal 19.

Les méthodes de détermination basées sur les effets de solvant sont difficilement applicables, puisqu'on n'obtient dans chaque cas qu'un seul isomère. Pour la même raison, on ne peut pas appliquer la méthode par incrémentation que nous utiliserons en série octalinique.

Il paraît toutefois difficile d'expliquer l'inversion totale de la position de la double liaison par l'effet d'une simple modification de substitution dans le cycle adjacent. Cette inversion est plus facilement compréhensible si l'on admet qu'il y a eu également épimérisation de la jonction de cycles. Nous avons essayé de démontrer la structure trans du cétal 19 en déshydratant les alcools 17 et 18 en milieu non acide (non épimérisant). Aucune tentative de déshydratation dans de telles conditions (oxychlorure de phosphore dans la pyridine, iode dans le benzène à ébullition, nitrate d'argent, silice-nitrate d'argent) n'a pu permettre de conclure et vérifier le résultat attendu.

.../...

La décétalisation du cétal 19 dans des conditions plus douces que l'acide sulfurique (acide acétique en solution aqueuse à 60 % à 25°) conduit toujours au composé cétonique 11. Cependant, d'après le spectre RMN dans le benzène hexadeutérié du composé, il reste moins de 5 %, d'un autre isomère qui pourrait être l'isomère trans.

Il est possible enfin d'avoir une autre indication sur la nature de la jonction de cycles du cétal 19 en étudiant le couplage du proton éthylénique.

On trouve pour le composé 19 cis avec une double liaison en 1,4 par rapport à la jonction de cycles (moyennes des valeurs mesurées sur les modèles de DREIDING pour les deux formes cis) : $\alpha_1 = \alpha_2 = 70^\circ$ et $\phi_1 = \phi_2 = 30^\circ$ ce qui donnerait deux triplets $J=1,2\text{Hz}$ et $J=2,6\text{Hz}$. Pour une jonction de cycles trans, on mesure sur les modèles de DREIDING : $\alpha_1 = 40^\circ$, $\alpha_2 = 80^\circ$, $\phi_1 \approx \phi_2 = 40-50^\circ$, ce qui donne pour α_1 un doublet $J=5,9\text{Hz}$, pour α_2 , $J \approx 0$ pour α_1 et α_2 , un triplet $J=1,4-2,0\text{Hz}$, système très proche du multiplet obtenu.

Il semble donc que le composé 19 soit effectivement trans avec la double liaison en 1,4 par rapport à la jonction de cycles. Mais cette attribution de structure reste à confirmer.

La conclusion essentielle de ces travaux est que, dans le cas des composés méthyltétrahydroindaniques possédant une fonction cétone en 1 et la jonction de cycles cis, les produits les plus stables et qui se forment seuls au cours des réactions équilibrantes envisagées sont ceux qui possèdent la double liaison en 1,3 de la jonction de cycles. Au cours de telles réactions effectuées sur les produits à jonction de cycles trans, cette jonction est épimérisée. Lorsque le carbonyle en 1 est substitué par un cétal la jonction de cycles trans semble favorisée mais alors, la double liaison migre en position 1,4 par rapport à cette jonction.

.../...

XXX
X P A R T I E E X P E R I M E N T A L E X
X
XXX

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en capillaire à l'aide de l'appareil du Dr. TOTTOLI.

Les analyses ont été effectuées au Laboratoire de microanalyse du C.N.R.S. à l'E.N.S.C.M.

Les spectres U.V. des produits en solution dans l'éthanol à 95 % ont été pris à l'aide d'un spectrophotomètre BECKMAN DK1.

Les spectres I.R. ont été déterminés soit avec un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 221 soit avec un spectrophotomètre BECKMAN IR8 sur des solutions dans le tétrachlorure de carbone de concentration 0,15 à 0,25M (cuve de 0,2mm à fenêtre de NaCl). La position des bandes est donnée en cm^{-1} avec une incertitude de l'ordre de $\pm 2,5 \text{ cm}^{-1}$. Les lettres FF, F, m et f signifient respectivement : intensité très forte, forte, moyenne et faible.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un spectrographe VARIAN A60 et, pour les études de double résonance, sur un spectrographe VARIAN HA 100. La référence interne est le TMS ; les glissements chimiques sont donnés en 10^{-6} .

Les chromatographies en phase vapeur ont été effectuées sur un appareil PERKIN-ELMER F 20 (phase stationnaire : graisse de silicone DC à 15 % sur Céelite 545 60/100 mesh, longueur de colonne : 2m, diamètre : 1/8 pouce, gaz vecteur : N_2 , pression : 1 bar, température colonne : 200° , échantillon : 300°).

.../...

La C.C.M. a été effectuée sur des plaques de silice plâtrée G.MERCK (épaisseur : 0,25mm).

METHOXY-5 METHYL-7a OXO-1 Δ^3, Δ^4 TETRAHYDROINDENE 2

Dans un ballon équipé d'un agitateur et d'un réfrigérant muni d'une garde à chlorure de calcium, on place 5g de di-cétone 1 en solution dans 50 cm³ de benzène anhydre. On y ajoute 3,5g d'orthoformiate de méthyle très fraîchement redistillé ($E_{b760}=98-100^\circ$) et 1ml d'acide chlorhydrique en solution à 5% dans du méthanol anhydre. Le mélange réactionnel est alors agité et porté à ébullition pendant 3 heures. Après refroidissement à température ordinaire, il est dilué avec 50 cm³ d'éther et lavé avec 20 cm³ d'une solution aqueuse de soude à 5%. La phase organique est séchée et les solvants évaporés. Le résidu est distillé sous azote. On isole 4,5g d'une fraction à point d'ébullition homogène ($E_{b0,2}=95^\circ$) (Rdt : 85%), identifiée au produit 2.

C.P.V. temps de rétention : 7mn 30s.

I.R. (CCl_4) : 3060f, 3005f, 2960ff, 2940f, 2908m, 2880m, 2870m, 2840f, 1745ff, 1675f, 1640ff, 1600f, 1460f, 1450f, 1440m, 1425f, 1400f, 1370f, 1350f, 1300f, 1260m, 1240f, 1230f, 1190f, 1160ff, 1145m, 1120m, 1100f, 1050f, 1030f, 1000f, 990f, 970m, 950f, 860m et 830f cm⁻¹.

R.M.N. (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=0,95$ (méthyle angulaire), singulet (3H) à $\delta=3,52$ (méthoxyle), multiplet (1H) centré à $\delta=5,08$ et singulet large (1H) à $\delta=5,26$ (proton éthylénique).

METHOXY-5 METHYL-7a OXO-1 TETRAHYDRO-3a,6,7,7a INDANE 3

4,2g de l'éther d'énol 2 sont dissous dans 200 cm³ de méthanol anhydre, on y ajoute 200 mg de palladium 10% sur carbonate de calcium. Le mélange est agité et hydrogéné à pression et température ordinaires. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène (12 heures), le catalyseur est filtré et le méthanol

.../...

évaporé. Le résidu est distillé sous azote. On isole 3,8g d'une fraction de point d'ébullition homogène ($E_{b_{O,25}}=94-95^{\circ}$) correspondant au produit 3. (Rdt : 90%).

C.P.V. : temps de rétention : 6mn 40s.

I.R. (CCl_4) : 3000f, 2950FF, 2910F, 2890F, 2855m, 2835m, 1740FF, 1665FF, 1640f, 1460F, 1450F, 1440m, 1430m, 1400m, 1370F, 1345f, 1275f, 1260f, 1215FF, 1170F, 1150F, 1130F, 1105f, 1090f, 1060m, 1050F, 1035m, 995f et 925f cm^{-1} .

R.M.N. (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=0,98$ (méthyle angulaire), singulet (3H) à $\delta=3,45$ (méthoxyle), doublet (1H) $J=3,5Hz$ à $\delta=4,52$ (proton éthylénique).

EQUILIBRAGE DE 3 AU MOYEN DE L'ACIDE PARATOLUENE SULFONIQUE (p.T.S.) ANHYDRE

800 mg de 3 sont dissous dans 100 cm^3 de benzène anhydre. Après addition de 100 mg d'acide pTS anhydre, le mélange réactionnel est porté à ébullition pendant 46 heures. On utilise le traitement mis au point pour la préparation de l'éther d'énol 2. On retrouve le composé 3.

HYDROLYSE ACIDE DE L'ETHER D'ENOL 3

On met 200 mg d'éther 3 en solution dans 10 cm^3 de méthanol contenant 5% d'acide chlorhydrique, la solution est agitée pendant 1 heure. L'acide est alors neutralisé, le méthanol est évaporé. Le résidu est repris dans 10 cm^3 d'éther et filtré sur silice. On obtient 150 mg de cétone 4 (Rdt : 80%).

METHOXY-5 METHYL-7a TETRAHYDRO-3a,6,7,7a INDANE 5

Dans un alaisen de 100 cm^3 , on verse respectivement 2,7g de l'éther d'énol 3, 20 cm^3 d'éthylène glycol, 2g de potasse et 2 cm^3 d'hydrazine à 98 %. On porte le mélange à ébullition pendant 3 heures. On distille ensuite jusqu'à 190° , puis on maintient à ébullition pendant 1 heure. Le résidu est repris dans 40 cm^3 d'eau et

.../...

joint au distillat. Les phases ainsi obtenues sont extraites à l'éther. On distille sous azote ; on isole 1,3g d'une fraction de point d'ébullition homogène ($E_{b_{20}}=158^{\circ}$) correspondant au produit 5 (Rdt 50%).

Ce produit est équilibré par l'acide pTS anhydre selon le même mode opératoire que pour le composé 3. Nous notons que les éthers d'énol préparés sont tous très instables; nous avons pu montrer par CPV que conservés à température ordinaire, sous azote, ils se dégradent de moitié environ en 24 heures. Toutes les réactions à partir de la dicétone 1 ont dû être effectuées en moins de 15 heures.

C.P.V. Temps de rétention 4mn 6s.

I.R. : pas d'absorption carbonyle

R.M.N (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=0,97$ (méthyle angulaire), singulet (3H) à $\delta=3,42$ (méthoxyle), doublet (1H) $J=3Hz$ à $\delta=4,42$.

METHYL-7a OXO-1 (METHOXY-4' PHENYL)-5 Δ^3, Δ^4 TETRAHYDROINDENE 7

A 0,78g de magnésium recouvert avec 25 cm³ de tétrahydrofuranne (THF) anhydre, on ajoute lentement 6,2g de para-bromoanisole dissous dans 25 cm³ de THF. A la fin de l'addition, le réactif ainsi préparé est agité et porté à ébullition pendant 30mn. Il est ensuite refroidi entre 0 et -10° et dilué avec 25cm³ de THF. On y ajoute alors 5g de cétone 1 en solution dans 25 cm³ de THF. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 0° pendant 2 heures puis à 25° pendant 2 heures. Il est alors versé dans une solution de chlorure d'ammonium en présence de glace pilée, puis traité de la manière habituelle. Le produit brut de la réaction est alors chromatographié sur une colonne de silice. On isole 2,4g (Rdt : 30%) de produit 7.

.../...

F (éther-pentane) : 90-92°

C.C.M. : (Ether-éther de pétrole : 50-50) produit homogène de Rf = 0,65.

Analyse : $C_{17}H_{18}O_2$ Cal. C 80,28 H 7,13
Tr. C 80,10 H 7,01

U.V. : $\lambda_{\max} = 294 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17200$).

I.R. (CCl_4) : 3050m, 3007F, 2962F, 2935F, 2870m, 2840m, 2792f, 1745FF, 1607FF, 1565f, 1510F, 1462F, 1440m, 1400f, 1332f, 1315f, 1280FF, 1265F, 1248FF, 1205f, 1180FF, 1145m, 1115f, 1052F, 1042F, 978m, 942f, 915f, 880m, 828F, 707f, 645f, 580f cm^{-1} .

R.M.N. (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta = 1,11$ (méthyle angulaire), singulet (3H) à $\delta = 3,77$ (méthoxyle), triplet (1H) $J = 2,5\text{Hz}$ à $\delta = 5,72$ et singulet large (1H) à $\delta = 6,53$ (protons éthyléniques, système AB (4H) ($J = 9\text{Hz}$, $\Delta\nu = 35\text{Hz}$) à $\delta = 7,07$ (protons aromatiques).

HYDROXY-5 METHYL-7a OXO-1 (METHOXY-4' PHENYL)-5 HYDRINDANE 9

On ajoute goutte à goutte à 0,8g de magnésium recouvert de THF anhydre, 0,5g de parabromoanisole dissous dans 30 cm^3 de THF. Le réactif ainsi préparé est agité et porté à ébullition pendant 1 heure. Il est ensuite refroidi et versé goutte à goutte dans une solution de 5g de dicétone 4 dans 40 cm^3 de THF. Le mélange réactionnel est agité à température ordinaire pendant 15 heures. Le traitement est ensuite effectué de la manière habituelle.

Le produit brut de la réaction est chromatographié sur silice. On recueille une fraction de 1,2g dont le Rf est identique à celui de la dicétone de départ : Rf (éther-éther de pétrole : 80-20) = 0,5. D'après le spectre I.R., cette fraction contient

.../...

essentiellement l'alcool 9 : bandes principales (CHCl_3) : 3600m, 3465F, 2960FF, 2935FF, 1740FF, 1610F, 1510F, 1460m, 1450m, 1250F, 1180F, 1075m, 1040F, 1030m, 960m, 830m cm^{-1} .

HYDROXY-5 METHYL-7a OXO-1 PHENYL-5' HYDRINDANE 10

Le magnésien est préparé selon la méthode habituelle avec 4,25g de bromobenzène et 0,725g de magnésium. On ajoute dans ce réactif à 25°, 3g de dicétone 4 en solution dans 20 cm^3 de THF. Le mélange est agité à 25° pendant 2 heures puis traité. Le produit brut est chromatographié sur alumine et l'alcool 10 purifié par recristallisation dans le chloroforme. On obtient 1,5g d'alcool pur (Rdt : 30%)

F (CHCl_3) = 141-143°

C.C.M. : (éther-éther de pétrole : 80-20) produit homogène de Rf = 0,5.

<u>Analyse</u> : $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$	Cal. C : 78,65	H : 8,25
	Tr. C : 78,45	H : 8,31

I.R. (CHCl_3) : 3590F, 3445F, 3090f, 3060f, 3005F, 2965FF, 2930FF, 2890F, 2870m, 2855m, 1735FF, 1490m, 1470m, 1445F, 1430m, 1410F, 1375F, 1325m, 1240F, 1170m, 1155F, 1090F, 1055m, 1030FF, 1010m, 980f, 960F, 945m, 885f, 865f, 700f cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3) : singulet (3H) à $\delta=1,05$ (méthyle angulaire), singulet (1H) à $\delta=2,35$ se déplaçant par dilution (hydroxyle), multiplet (5H) centré à $\delta=7,32$, (protons aromatiques).

HYDROXY-5 METHYL-7a OXO-1 ISOPROPYL-5' HYDRINDANE 12

Le magnésien est préparé à partir de 440mg de magnésium et de 2,2g de bromure d'isopropyle. La réaction est effectuée avec 2g de dicétone 4 à -10° pendant 2 heures. Après traitement habituel, le produit brut est chromatographié sur silice. On isole la fraction dont le Rf est identique à celui du produit de départ.

.../...

On vérifie que le spectre IR comporte une bande hydroxyle (3580 et 3475 cm^{-1} dans CHCl_3) et une seule bande carbonyle (1740 cm^{-1}).

CIS ETHYLENEDIOXY-1,1 HYDROXY-5 METHYL-7a PHENYL-5 HYDRINDANE 17

Le magnésien est préparé à partir de 400mg de magnésium et 2,3g de bromobenzène. On ajoute 2g de monocétal 15 en solution dans le THF. La réaction est effectuée à 25° pendant 3 heures. Après traitement, le brut est repris dans le chloroforme au bout de quelques heures l'alcool précipite. On en isole 1,5g (Rdt : 55%).

F (CHCl_3) = 143-144°

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$	Calc. C : 74,97	H : 8,39
	Tr. C : 74,83	H : 8,41

I.R. (CHCl_3) : 3590F, 3460F, 3085f, 3060f, 3030m, 3005F, 2960FF, 2885FF, 1700f, 1600m, 1500f, 1490m, 1470m, 1445m, 1380m, 1340m, 1310F, 1230m, 1270F, 1245F, 1100FF, 1080F, 1050F, 1040FF, 1080F, 950F, 925m, 910m, 855m, 830m, et 695f cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3) : singulet (3H) à $\delta=1,02$ (méthyle angulaire), singulet (4H) à $\delta=3,93$ (cétal), multiplet (5H) centré à $\delta=7,37$ (protons aromatiques), (C_6D_6) : singulet (3H) à $\delta=1,10$ (méthyle angulaire), singulet (4H) à $\delta=3,56$ (cétal), multiplet (5H) centré à $\delta=7,20$ (protons aromatiques).

TRANS ETHYLENEDIOXY-1,1 HYDROXY-5 METHYL-7a PHENYL-5 HYDRINDANE 18

Le mode opératoire est le même à partir du cétal 16 qu'à partir du cétal 15. Le rendement en alcool 18 isolé de la même façon est du même ordre qu'en série cis (60%).

F (CHCl_3) = 145-146°

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$	Calc. C : 74,97	H : 8,39
	Tr. C : 74,78	H : 8,33

.../...

I.R. (CHCl_3) : 3600m, 3485m, 3090f, 3060f, 3025f, 2960ff, 2940ff, 2915f, 2880ff, 1600f, 1500f, 1490m, 1465m, 1445m, 1440m, 1300ff, 1260m, 1215m, 1190m, 1170ff, 1140f, 1095ff, 1080f, 1050f, 1040ff, 1015f, 945f, 920f, 900f, 855m, 830m, 700f cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3) : singulet (3H) à δ = 1,00 (méthyle angulaire), singulet (4H) à δ = 3,90 (cétal multiplet (5H) centré à δ = 7,38 (protons aromatiques) (C_6D_6) : singulet (3H) à δ = 1,09 (méthyle angulaire), singulet (4H) à δ = 3,58 (cétal), multiplet (5H) centré à δ = 7,18 (protons aromatiques).

REACTIONS DE DESHYDRATATION DES ALCOOLS

- par l'acide sulfurique

On pèse dans un ballon à fond plat 1,5g d'alcool. On y ajoute 25 cm^3 d'éther de pétrole puis 5 cm^3 d'acide sulfurique en solution aqueuse à 50 %. On agite pendant 2 heures à température ordinaire. Ces phases sont ensuite séparées et la phase aqueuse extraite à l'éther de pétrole. La phase organique est lavée avec une solution saturée de carbonate de sodium.

- par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine

A 500 mg d'alcool en solution dans 10 cm^3 de pyridine et 10 cm^3 d'éther de pétrole, on ajoute goutte à goutte 650 mg de POCl_3 . Le mélange est agité à 25° pendant 15 heures. Il est ensuite refroidi à 0° et on y ajoute prudemment 1 à 2 cm^3 d'eau glacée. On dilue ensuite la phase aqueuse en versant 10 cm^3 d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite à l'éther de pétrole.

METHYL-7a OXO-1 (METHOXY-4' PHENYL)-5 TETRAHYDRO-3a,6,7,7a INDANE 8

A partir de 5g de dicétone 4, on obtient 2g de produit 8 (Rdt : 30 %).

F (Ether-éther de pétrole) = 55-56°.

.../...

C.C.M. Rf (Ether-éther de pétrole : 70-30) = 0,8

Analyse : $C_{17}H_{20}O_2$ Calc. C : 79,65 H : 7,86
Tr. C : 79,77 H : 7,75

I.R. (CCl_4) : 3040f, 3000f, 2960FF, 2935F, 2910F, 2885m, 2840m, 1740FF, 1605F, 1510FF, 1485f, 1460F, 1450m, 1440m, 1430f, 1400f, 1360f, 1300m, 1280F, 1245FF, 1180FF, 1160m, 1135m, 1110f, 1090m, 1060m, 1040F, 960F, 820F cm^{-1} .

R.M.N. (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=1,04$ (méthyle angulaire), singulet (3H) à $\delta=3,73$ (méthoxyle), multiplet (1H) centré à $\delta=5,87$ (proton éthylénique), système AB (4H), $J=9Hz$, $\Delta\nu=30,4Hz$, centré à $\delta=6,95$ (protons aromatiques).

METHYL-7a OXO-1 PHENYL-5 TETRAHYDRO-3a,6,7,7a INDANE 11

A partir de 1,5g d'alcool 17 (ou 18), on obtient 1g du produit 11 (Rdt : 85%). Si on n'isole pas l'alcool intermédiaire, on obtient à partir de 2g de dicétone 4, 1,8g de produit 11 (Rdt:70 %).

F (Ether-éther de pétrole) : 46-47°

C.C.M. : Rf (Ether-éther de pétrole : 70-30) = 0,8

Analyse : $C_{16}H_{18}O$ Calc. C : 84,91 H : 8,02
Tr. C : 84,89 H : 8,10

U.V. : λ_{max} à 207nm ($\epsilon=18300$), 218nm (épaulement)
et 248nm ($\epsilon=13400$)

I.R. (CCl_4) : 3085f, 3060m, 3030m, 2965FF, 2930FF, 2885F, 2870F, 2850F, 1740FF, 1600m, 1490F, 1465F, 1445FF, 1405m, 1370m, 1360f, 1280m, 1260m, 1230f, 1160f, 1135m, 1090m, 1060F, 1030m, 1010f, 975f, 950f, 890m, 860f, 710m, 690F cm^{-1} .

.../...

R.M.N. (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=1,06$ (méthyle angulaire), multiplet mal résolu (1H) à $\delta=2,55$ (proton angulaire), multiplet (1H) centré à $\delta=5,96$ (proton éthylénique), singulet large (5H) à $\delta=7,22$ (protons aromatiques). (C_6D_6) : singulet (3H) à $\delta=0,93$ (méthyle angulaire), multiplet (1H) centré à $\delta=5,83$ (proton éthylénique), singulet large (5H) à $\delta=7,17$ (protons aromatiques).

METHYL-7a OXO-1 ISOPROPYL-5 TETRAHYDRO-3a,6,7,7a INDANE 13 et
METHYL-7a OXO-1 ISOPROPYLIDENE-5 HYDRINDANE 14

A partir de 2g de dicétone 4, on obtient 750mg du mélange des produits 13 et 14 (Rdt : 30%).

C.C.M. : Rf (Ether-éther de pétrole : 70-30)=0,85

<u>Analyse</u> : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$	Calc. C : 81,20	H : 10,48
	Tr. C : 80,98	H : 10,35

I.R. (CCl_4) : $\nu(\text{co}) = 1740 \text{ cm}^{-1}$.

R.M.N. (CCl_4) : 4 singulets (environ 6H) entre $\delta=0,9$ et 1,15 (méthyles angulaire et isopropylique), singulet (environ 3H) à $\delta=1,67$ (méthyles de l'isopropylène), singulet large (environ 0,5H) à $\delta=5,33$ (proton éthylénique).

ETHYLENEDIOXY-1,1 METHYL-7a PHENYL-5 TETRAHYDRO-3a,4,7,7a
HYDRINDANE 19

On dissout 500mg de cétone 11 dans 25 cm^3 de benzène anhydre. On ajoute alors 200mg d'éthylène glycol et 20mg d'acide pTS. Le ballon dans lequel la réaction est effectuée est muni d'un séparateur de phase. Le mélange réactionnel est maintenu à ébullition pendant 4 heures. Il est alors refroidi, dilué avec 20 cm^3 d'éther puis lavé avec une solution saturée de carbonate de sodium. Après évaporation des solvants, on obtient 550mg de produit 19 (Rdt 90%).

F (éther de pétrole) = 38-39°

C.C.M. (éther-éther de pétrole : 70-30) produit homogène de Rf = 0,90.

<u>Analyse</u> : $C_{18}H_{22}O_2$	Calc.	C : 79,96	H : 8,20
	Tr.	C : 79,94	H : 8,27

U.V. $\lambda_{\max}$ à 204 nm ($\epsilon=19000$), 210 nm (épaulement), 219nm (épaulement) et 248nm ($\epsilon=14100$).

I.R. (CCl_4) : 3085f, 3060m, 3030m, 2950ff, 2880ff, 1600f, 1490m, 1460m, 1440m, 1370f, 1340f, 1310f, 1270m, 1225m, 1190f, 1160f, 1140f, 1105ff, 1070ff, 1055f, 1040f, 1005m, 950f, 930m, 860m, 790f cm^{-1} .

R.M.N. (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=0,90$ (méthyle angulaire), multiplet (4H) centré à $\delta=2,34$ (protons allyliques), singulet (4H) à $\delta=3,79$ (cétal), multiplet (1H) centré à $\delta=6,06$ (proton éthylénique), multiplet (5H) centré à $\delta=7,18$ (protons aromatiques). (C_6D_6) : singulet (3H) à $\delta=1,08$ (méthyle angulaire), singulet (4H) à $\delta=3,55$ (cétal), multiplet (1H) centré à $\delta=6,12$ (proton éthylénique), multiplet (5H) centré à $\delta=7,23$ (protons aromatiques).

EPOXY-4,5 METHYL-7a OXO-1 PHENYL-5 HYDRINDANE 23

A une solution de 120mg de cétone 11 dans 10 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute 150mg d'acide paranitroperbenzoïque. Le mélange réactionnel est maintenu à 0° pendant 48 heures. Il est ensuite dilué puis lavé avec une solution saturée de carbonate de sodium. On isole par chromatographie sur silice 80mg d'époxyde 23 (Rdt : 60%).

C.C.M. (éther-éther de pétrole : 70-80) produit homogène de Rf = 0,7.

.../...

I.R. (CCl_4) 3060f, 3030f, 2960FF, 2930F, 2870m, 1740FF, 1600f, 1490m, 1465F, 1445F, 1410m, 1375m, 1280f, 1250m, 1170m, 1150m, 1090F, 1075m, 1030m, 900F, 860F, 715FF, 695FF cm^{-1} .

R.M.N. (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=1,05$ (méthyle angulaire), singulet (1H) à $\delta=2,82$ (proton époxydique), singulet (5H) à $\delta=7,37$ (protons aromatiques).

EPOXY-4,5 METHYL-7a OXO-1 (METHOXY-4') PHENYL-5 HYDRINDANE 24

L'époxyde 24 a été préparé de la même façon que l'époxyde 23 à partir de 130mg de cétone 8. Par chromatographie sur silice, on isole 80mg d'époxyde 24 (Rdt : 60%).

C.C.M. (éther-éther de pétrole : 70-30) produit homogène de $R_f = 0,7$.

I.R. (CCl_4) : 2960FF, 2930FF, 2870F, 1740FF, 1610m, 1580f, 1515FF, 1490f, 1465F, 1455m, 1440m, 1410f, 1375f, 1355f, 1300F, 1250FF, 1180F, 1150m, 1120F, 1080m, 1040F, 1000f, 965m, 950m, 900f, 880f, 840 cm^{-1} .

R.M.N. (CCl_4) : singulet (3H) à $\delta=0,99$ (méthyle angulaire), singulet (1H) à $\delta=2,73$ (proton époxydique), singulet (3H) à $\delta=3,71$ (méthoxyle), système AB mal résolu (4H) à $\delta=6,90$.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
X B I B L I O G R A P H I E X
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

- 1.- R.BUCOURT, *Bull. Soc. Chim.*, 1963, p.1262.
- 2.- R.BUCOURT, *Bull. Soc. Chim.*, 1964, p.2080.
- 3.- R.BUCOURT et D.HAINAUT, *Bull. Soc. Chim.*, 1965, p.1366.
- 4.- H.CHRISTOL, F.PIETRASANTA et Y.PIETRASANTA, *Bull. Soc. Chim.*,
1969, p.4068.
- 5.- C.B.C.BOYCE et J.S.WHITEHURST, *J. Chem. Soc.*, 1960, p.4547.
- 6.- G.BAUDUIN et Y.PIETRASANTA, *Tetrahedron*, sous presse.
- 7.- H.O.HOUSE et B.M.TROST, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 1341.
- 8.- J.E.Mc MURRY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 6821.
- 9.- M.BARFIELD, *J. Chem. Phys.*, 1964, 41, 3825.
- 10.- P.LASZLO et P.J.STANG, *Spectroscopie organique*, Ed. HERMANN (Paris),
1972, p.61.
- 11.- J.E.Mc MURRY et S.J.ISSER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 7132.

Il a été observé depuis longtemps, en série stéroïde naturelle, que les réactions d'énolisation de la fonction oxo-3 se faisaient préférentiellement sur le carbone en 2 (1). Par suite, de nombreux auteurs ont vérifié ce résultat (2,3,4) et ont montré que, dans le cas où la jonction de cycles A/B est cis (4), l'énolisation se fait en 3,4. Ils ont remarqué que le résultat obtenu dépendait des conditions d'énolisation et LISTON (4) a montré que les résultats antérieurs n'étaient confirmés que pour des réactions thermodynamiquement équilibrées. Cette mise au point permet d'expliquer certaines énolisations anormales observées précédemment, en particulier par GARDI et coll.(3).

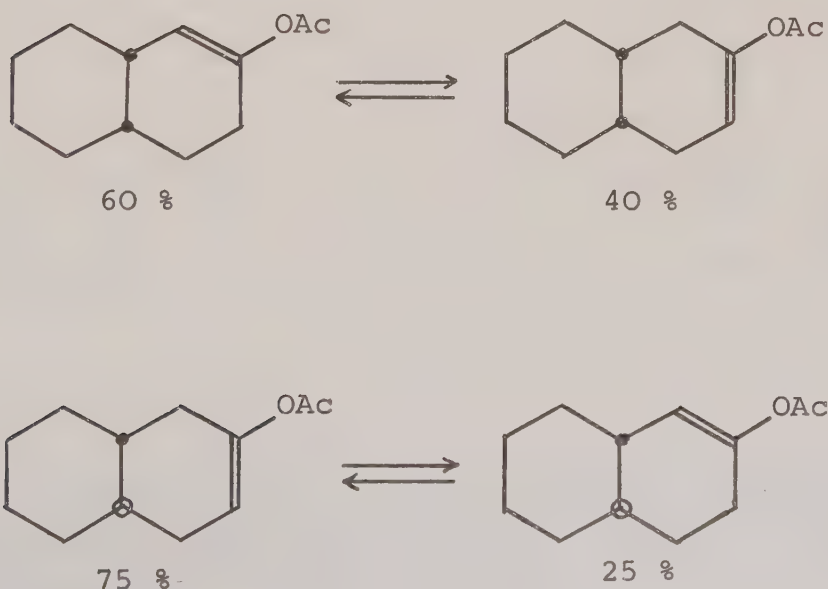
COREY et SNEEN (5) ont expliqué la position préférentielle de la double liaison dans un cycle en considérant les déformations qu'elle provoque dans le système. Ces déformations sont transmises de façon différente suivant la nature de la jonction de cycles. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que, pour l'octaline trans, l'isomère possédant la double liaison en position 1,4 () par rapport à la jonction de cycles devait être plus stable que celui dans lequel la double liaison est en 1,3 de la jonction. Par suite, BUCOURT (6) a montré que la déformation des systèmes cycliques pouvait être convenablement représentée par la seule déformation de ses angles dièdres. Il a ainsi pu établir des règles (7) concernant l'effet de la déformation d'un angle dièdre dans un cyclohexane et la transmission d'une déformation au niveau des jonctions de cycles. Ces règles, d'emploi très simple, sont applicables à tout système polycyclique. Elles permettent en particulier de prévoir que, pour une octaline, la position la plus stable de la double liaison est

.../...

La position de la double liaison est repérée par rapport à la jonction de cycles, dont les carbones sont considérés comme étant en position 1 et 2.

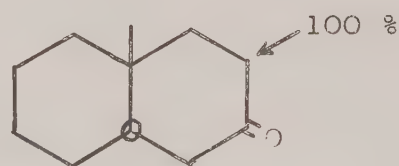
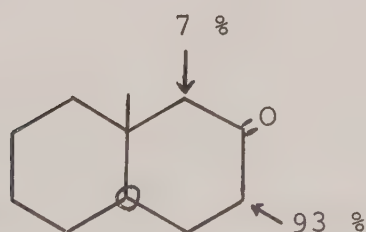
en 1,3 si la jonction de cycles est cis, et en 1,4 si la jonction de cycles est trans, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux observés antérieurement.

Divers auteurs ont alors étudié de façon systématique la direction préférentielle de l'énolisation en série octalinique (8,9,10,11,12,13). Lorsque les réactions sont effectuées dans des conditions d'équilibre thermodynamique, les résultats obtenus sont en accord avec la théorie de BUCOURT. Les travaux de FAVRE et Coll. (8,13) sur l'énolisation des décalones-2 sont particulièrement significatifs. En effet, si l'on considère la position préférentielle de la double liaison dans les acétates d'énol octaliniques en 2, à jonction de cycles cis et trans ; pour les produits à jonction de cycles cis, elle est en 1,3 par rapport à la jonction de cycles, puisqu'il se forme 60 % du composé correspondant et 40 % de l'autre. Par contre, pour les produits à jonction de cycles trans, c'est celui qui possède la double liaison en 1,4 par rapport à la jonction de cycles et dont la proportion relative dans le mélange est de 75% qui est le plus stable.



On constate donc que les règles s'appliquent mais que la différence d'énergie entre les isomères de jonction de cycles donnée possédant la double liaison en 1,3 et en 1,4 par rapport à cette jonction, n'est pas si grande que l'on n'ait qu'un seul isomère formé au cours des réactions d'équilibration.

BUCOURT (7) a montré que la présence d'un méthyle angulaire, qui fait apparaître de nouvelles interactions entre atomes non liés, accentue l'effet conformationnel. Par ailleurs, la présence d'un méthyle angulaire en série octalinique renforce l'analogie avec les cycles A et B des stéroïdes. Les travaux originaux de TALATY et RUSSEL (14) sur des réactions d'oxydation faisant intervenir l'énolisation de cétones décaliniques ont remarquablement confirmé les prévisions de BUCOURT sur l'effet du méthyle angulaire. Ces auteurs ont étudié les décalones-2 et -3 comportant ou non un méthyle angulaire en -4a. Les résultats les plus caractéristiques ont été obtenus avec les isomères trans. Pour ces derniers, lorsqu'il n'y a pas de méthyle angulaire, les résultats de FAVRE et coll. (8,13) sont retrouvés. Lorsqu'il existe un méthyle angulaire en 4a, le pourcentage de l'isomère le plus stable, ayant la double liaison en 1,4 par rapport à la jonction de cycles, est plus grand que pour le produit non méthylé : il est de 93 % pour la décalone-3 et de 100 % pour la décalone-2. La stabilité relative de cet isomère est donc encore augmentée par la présence du méthyle angulaire.

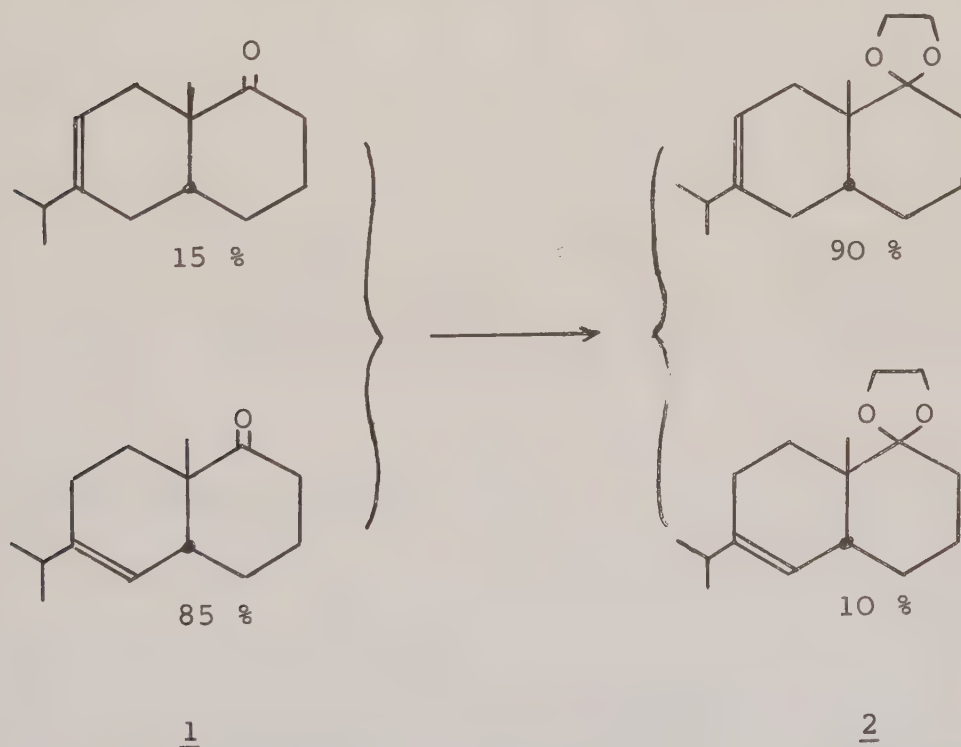


Toutefois, les résultats obtenus par Mc MURRY (15) sont en contradiction avec les précédents et avec la théorie. En effet, Mc MURRY observe lors de la cétalisation de la cétone 1,

.../...

possédant un substituant isopropyle en 6, en cétal 2, une inversion de la position préférentielle de la double liaison. En effet, lorsqu'il met en réaction dans des conditions équilibrantes (éthylène glycol en présence d'acide paratoluène sulfonique dans le benzène à ébullition (10,16)), un mélange provenant lui-même d'une réaction de déshydratation effectuée dans des conditions équilibrantes et contenant 85 % d'isopropyl octalone à double liaison en 1,3 par rapport à la jonction de cycles et 15 % à double liaison en 1,4, il obtient un mélange des cétals correspondants contenant 90 % de produit à double liaison située en 1,4 et 10 % seulement de produit à double liaison en 1,3 par rapport à la jonction de cycles, qu'il considère toujours comme étant une jonction cis.

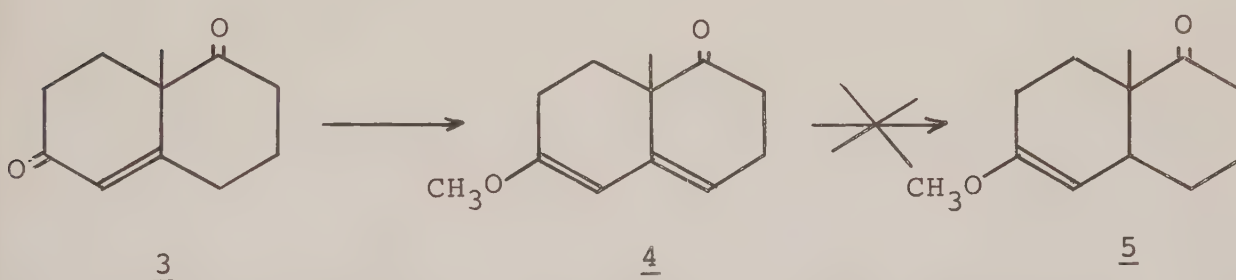
Il était intéressant de vérifier par une étude systématique le résultat de Mc MURRY et s'il était confirmé, de chercher à expliquer les raisons de l'anomalie observée.



Nous avons en principe plusieurs moyens pour accéder à un modèle d'étude de type octalinique comportant un méthyle angulaire. Une méthode analogue à celle de AKHREM et coll. (17,18)

consistant à condenser un propen-2 ol tertiaire avec une méthyl-2 cycloalcanedione-1,3 a dû être abandonnée, d'une part à cause de ses faibles rendements et d'autre part parce qu'elle ne permettait pas d'obtenir des composés de jonction de cycles bien définie. Nous avons donc étudié les éthers d'énol préparés à partir de la dicétone 3 (19) et de dérivés obtenus par réaction de la fonction oxo-6.

L'éther éthylique d'énol de la dicétone 3 est connu (20,21,22). Nous avons préparé par la méthode de BOYCE et WHITEHURST (22) l'éther méthylque qui présente l'avantage de donner un spectre RMN plus simple que celui de l'éther éthylique. Avec l'orthoformiate de méthyle dans le méthanol à ébullition en présence d'acide chlorhydrique, seule la fonction cétone conjuguée réagit et la dicétone 3 conduit à l'éther d'énol 4.



Cependant, nous n'avons pu hydrogéner de façon sélective avec le palladium sur carbonate de calcium la double liaison en 4,4a pour obtenir l'éther d'énol 5. Nous avons par conséquent abandonné cette voie.

ETUDE DE COMPOSES SUBSTITUES EN 6

Afin d'éviter que la réaction de substitution ne s'effectue sur les deux fonctions cétones, nous avons opéré sur les monocétals cis 6 et trans 7 (23). La réaction a été effectuée avec le bromure de phénylmagnésium. Cette méthode a l'avantage d'être analogue à celle de Mc MURRY et de nous permettre d'utiliser les mêmes réactions que cet auteur. Le substituant phényle a été choisi de préférence au substituant isopropyle pour deux raisons.

D'une part, nous avons observé, notamment en série tétrahydroindanique que dans le cas d'un substituant isopropyle, il se forme une quantité importante de produit à double liaison exocyclique, hypothèse que Mc MURRY n'a d'ailleurs pas envisagée. Ceci n'est évidemment pas possible avec un substituant aromatique.

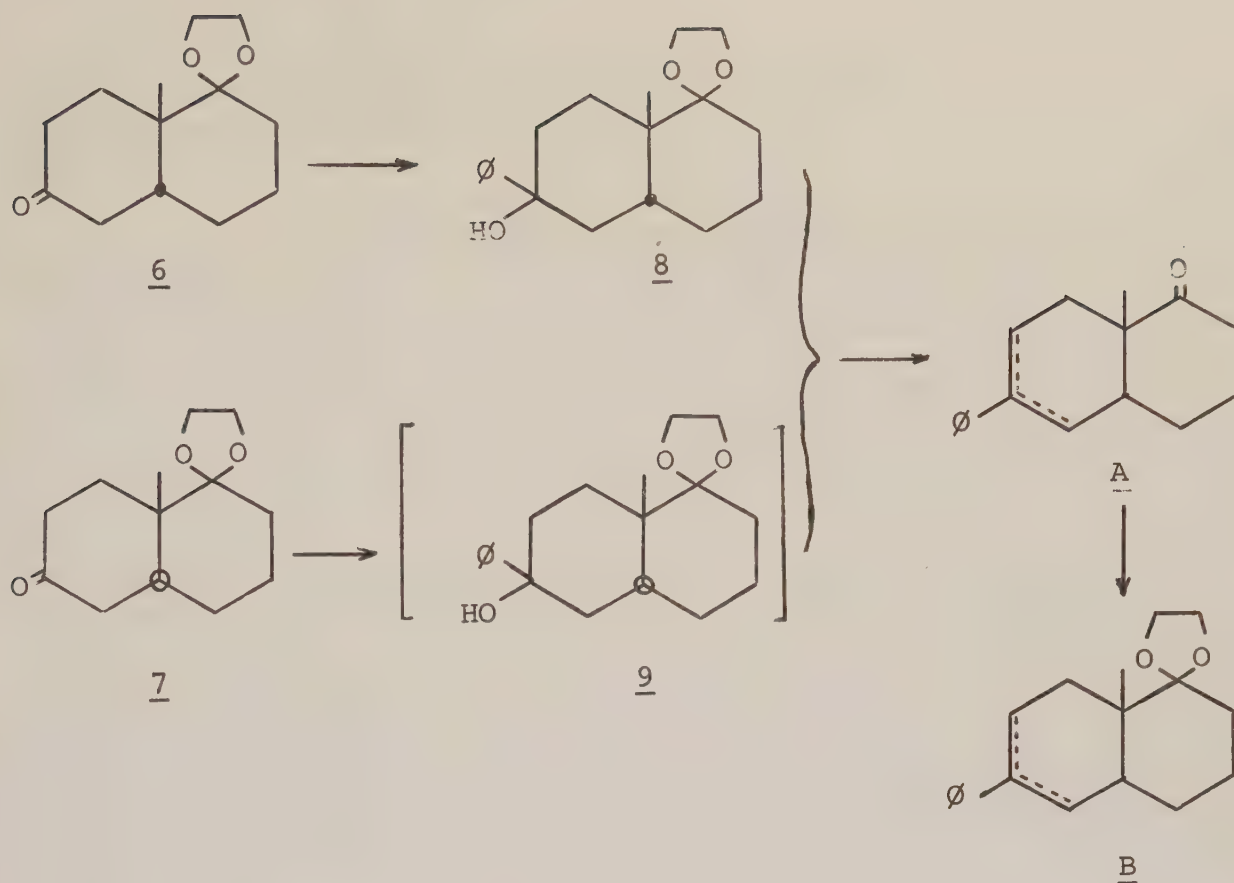
D'autre part, le groupement phényle doit mieux retenir par conjugaison la double liaison en position 1,3 ou 1,4 par rapport à la jonction de cycles.

A partir du monocétal à jonction de cycles cis 6, on obtient un alcool 8 dont nous n'avons pas déterminé la stéréochimie du carbone en 6. Ce produit a les mêmes caractéristiques chromatographiques que le produit initial qui ne réagit pas complètement; cependant nous avons pu l'isoler par recristallisation. Nous avons ensuite déshydraté l'alcool 8 par la méthode utilisée par Mc MURRY (15), c'est à dire au moyen d'une solution d'acide sulfurique à 50% et à la température ordinaire. Cette réaction conduit à un mélange A difficile à analyser de produits déshydratés et décétalisés.

A partir du monocétal trans 7, il n'a pas été possible d'isoler l'alcool 9, mais nous avons par contre isolé le produit de déshydratation et de décétalisation de cet alcool : il s'agit d'un mélange rigoureusement identique à celui obtenu à partir des produits à jonction de cycles cis.

La réaction avec l'acide sulfurique est donc épimérisante et équilibrante. Le mélange A peut donc contenir quatre composés : la méthyl-8a phényl-6 Δ^5 octalone cis (IA), Δ^6 octalone cis (IIA), Δ^5 octalone trans (IIIA) et Δ^6 octalone trans (IVA).

Toutes les tentatives de séparation des constituants de ce mélange, que nous avons effectuées, ayant échoué, nous l'avons analysé essentiellement par RMN. Le spectre de ce mélange présente deux signaux bien différenciés à $\delta=1,13$ et $1,20 \cdot 10^{-6}$ correspondant à des groupes méthyles et deux types de protons éthyléniques apparaissant sous forme de multiplets à $\delta=5,73$ et $5,96 \cdot 10^{-6}$.



Comme Mc MURRY l'avait effectué sur les composés isopropyliques, nous avons cétaisé le mélange de cétones A. On obtient le mélange des cétales B dont le spectre RMN montre -grâce aux signaux des méthyles angulaires à $\delta=0,92$ et $0,97.10^{-6}$ et à ceux des protons éthyléniques à $\delta=5,90$ et $6,00.10^{-6}$ - que la composition relative des isomères est différente pour les cétales et les cétones correspondantes.

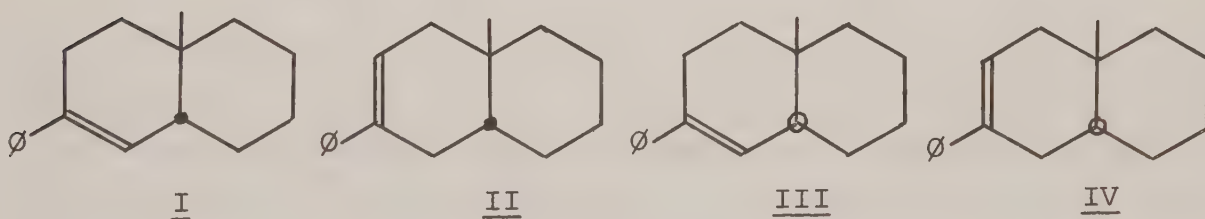
Ainsi que nous l'avions prévu, les conditions de cétaisation sont donc aussi équilibrantes. Bien que le groupe phényle retienne la liaison éthylénique en position adjacente, la position en 1,2 par rapport à la jonction de cycles, qui permet l'épimérisation, est conformationnellement favorisée (24) et entre en compétition avec les autres structures en milieu équilibrant.

.../...

ETUDE DE LA COMPOSITION DES MELANGES DE CETONES A
ET DE CETALS B OBTENUS

Si l'on considère les spectres RMN des mélanges précédemment obtenus, l'ensemble des deux signaux observés pour les méthyles angulaires représente trois protons en intensité et l'ensemble des deux signaux des protons éthyléniques représente un proton. Par ailleurs, les spectres U.V. et I.R. montrent que le groupement phényle est conjugué avec la double liaison.

Considérons les quatre possibilités de structure, sans tenir compte de la nature du substituant, cétone ou cétal, en 1. Nous pouvons distinguer les structures à jonction de cycles cis et à double liaison en 1,3 par rapport à cette jonction I et à double liaison en 1,4, II. De même, avec la jonction de cycles trans, il y a les possibilités de structure III à double liaison en 1,3 et IV à double liaison en 1,4.



Il est possible de repérer ces diverses structures à partir des signaux RMN. En effet, dans chaque spectre des mélanges A et B, on attribue le signal du proton éthylénique le plus découplé et le plus déblindé à celui du proton en 7 lorsque la double liaison est en 1,4 par rapport à la jonction de cycles quelle que soit la nature de cette jonction. De même, le signal du proton éthylénique le moins large et le moins déblindé est attribué à l'hydrogène en 5 lorsque la double liaison est en 1,3 par rapport à la jonction. Cette attribution est logique, elle est confirmée par les études effectuées en série tétrahydroindanique et par les travaux récents de JOHNSON et coll. (25) réalisés sur des octalones

substituées analogues à celles qui nous intéressent. Pour ces auteurs quelle que soit la nature de la jonction de cycles les protons éthyléniques résonnent au même endroit pourvu que la double liaison soit située de la même façon par rapport à cette jonction. Les intensités relatives des deux signaux des protons éthyléniques représentent donc les pourcentages relatifs des produits à double liaison en 1,3 et en 1,4 par rapport à la jonction de cycles.

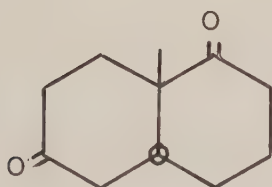
La corrélation entre les signaux des méthyles angulaires et la structure est plus délicate à établir. Cependant, il est logique d'attribuer un signal aux méthyles des produits à jonction cis, et l'autre à ceux des produits à jonction trans, chaque groupe méthyle résonnant au même endroit quelle que soit la position en 1,3 ou 1,4 de la double liaison par rapport à la jonction. En effet, on constate que dans un cas comme dans l'autre la situation du méthyle angulaire par rapport à la double liaison est rigoureusement identique si l'on considère la conformation demi-chaise, la plus stable, du cyclohexène.

Le problème, plus difficile, consiste à attribuer chaque signal à la jonction cis ou à la jonction trans. En effet, il n'est pas possible ici d'utiliser les effets de solvant entre les spectres pris dans le tétrachlorure de carbone, puis dans le benzène (23) puisque nous ne connaissons pas l'influence du phényle et de la double liaison sur cet effet de solvant.

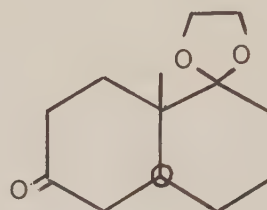
Nous avons préféré utiliser dans ce cas une méthode basée sur les règles d'additivité de ZURCHER (26) et de FETIZON et GRAMAIN (27). Nous avons opéré sur les isomères trans, à structure rigide, car pour la série cis, il y a les deux possibilités d'isomères de conformation du type stéroïde et non stéroïde : il y a toujours possibilité d'une inversion de la conformation préférentielle lorsqu'on passe des cétones aux cétales, et les valeurs des incréments déterminées expérimentalement seraient alors trop aléatoires.

.../...

On calcule donc la différence des incréments sur le signal du groupe méthyle angulaire dûs à une fonction cétone et à une fonction cétal en 1, en utilisant les spectres RMN de la méthyl décalinedione trans 10 et du monocétal correspondant en 1,11 (23).



10



11

Toutes choses étant égales par ailleurs, cette différence doit être égale à celle que l'on pourrait calculer à partir des isomères trans dans les mélanges de cétones et de cétals A et B.

D'après les règles de ZURCHER (26), nous définissons l'incrément $\Delta\delta$ (en 10^{-6}) comme la différence des glissements chimiques des signaux des méthyles angulaires d'une cétone en 1 et d'un cétal en 1, le spectre étant pris dans le tétrachlorure de carbone. D'après FETIZON et GRAMAIN (27), nous utilisons un autre incrément $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ (en Hz, sur appareil à 60MHz), qui est la différence des effets de solvant-pour les spectres puis successivement dans le tétrachlorure de carbone et dans le benzène- entre les signaux des méthyles angulaires d'une cétone en 1 et d'un cétal en 1.

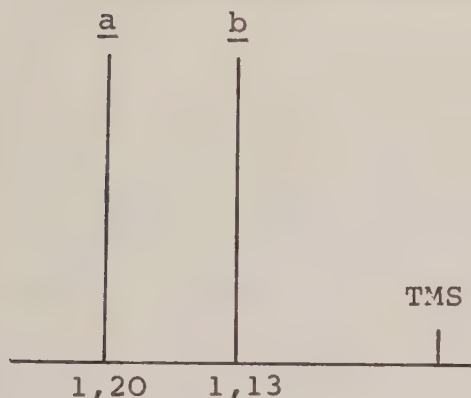
Pour les composés de référence 10 et 11, on trouve :

$$\Delta\delta = + 0,15 \cdot 10^{-6} \quad \text{et} \quad \Delta_{C_6H_6}^{CCl_4} = + 25\text{Hz}.$$

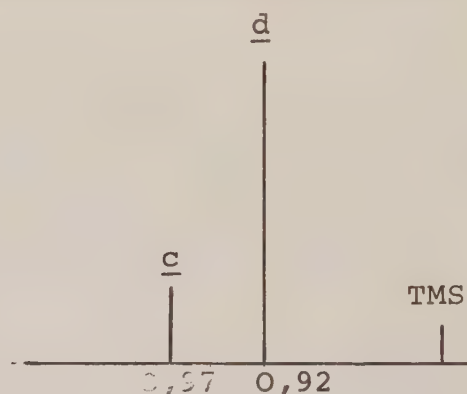
.../...

Dans le spectre RMN pris dans le tétrachlorure de carbone du mélange A des cétones, nous appelons a le pic à $1,20 \cdot 10^{-6}$ et b le pic à $1,13 \cdot 10^{-6}$. Dans celui du mélange B des cétals, nous appelons c le pic à $0,97 \cdot 10^{-6}$ et d celui à $0,92 \cdot 10^{-6}$.

Position et intensité relative des pics méthyles angulaires.



mélange A des cétones



mélange B des cétals

Pour envisager toutes les hypothèses possibles, les signaux des méthyles angulaires correspondant à la cétone et au cétal trans, peuvent être respectivement les pics a et c, ou bien a et d, ou encore b et c, ou enfin b et d. On calcule les $\Delta\delta$ et Δ $\begin{smallmatrix} \text{CCl}_4 \\ \text{C}_6\text{H}_6 \end{smallmatrix}$ dans les quatre hypothèses que nous venons d'énoncer.

SIGNAUX DES METHYLES DES ISOMERES TRANS	<u>a</u> et <u>c</u>	<u>a</u> et <u>d</u>	<u>b</u> et <u>c</u>	<u>b</u> et <u>d</u>
$\Delta\delta$ (en 10^{-6})	+ 0,23	+ 0,28	+ 0,16	+ 0,21
Δ $\begin{smallmatrix} \text{CCl}_4 \\ \text{C}_6\text{H}_6 \end{smallmatrix}$ (en Hz)	+ 21,5	+ 26	+ 6,5	+ 11

D'après les incréments de ZURCHER calculés précédemment, on voit donc que ce sont les pics b et c qui correspondent aux signaux des méthyles angulaires respectivement des cétones à jonction trans dans le mélange A et des cétals à jonction trans dans le mélange B. D'après les incréments de FETIZON et GRAMAIN, ce sont les pics a et d qu'il faudrait attribuer respectivement à ces produits.

Nous pensons que la méthode de FETIZON et GRAMAIN est moins sensible aux variations de géométrie et, de ce fait, doit être plus fiable. Par ailleurs, l'effet de solvant observé sur le pic a est, d'après nos résultats antérieurs (23) en faveur d'un isomère trans.

Nous attribuerons donc les pics a et d aux isomères trans, mais cette attribution reste aléatoire. Il faut d'ailleurs remarquer que, même si nous avons pu isoler un isomère pur, la détermination de sa structure aurait été, elle aussi, un problème complexe car il n'est pas possible à partir des molécules étudiées d'accéder de façon simple, par voie chimique, à des composés bien connus.

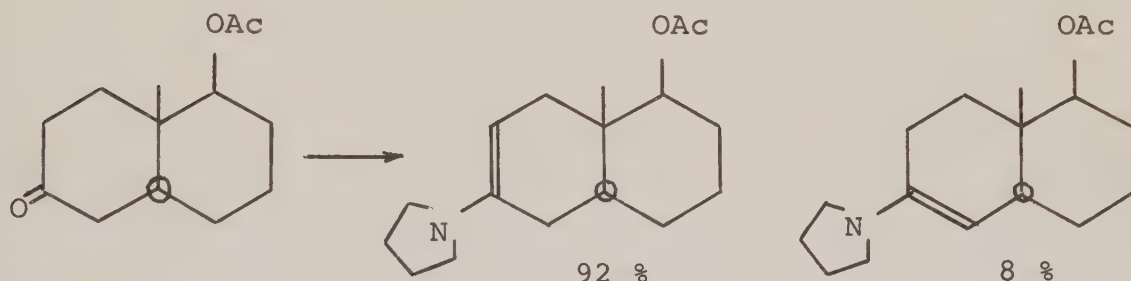
Une telle attribution de structure conduit aux résultats suivants :

- en ce qui concerne le mélange A des cétones, il y a 50 % de produits à double liaison en position 1,3 par rapport à la jonction de cycles et 50 % en 1,4. Il y a également des quantités à peu près équimoléculaires d'isomères cis (45 à 50 %) et d'isomères trans.
- en ce qui concerne le mélange B des cétals, il y a 25 % de produits à double liaison en 1,3 par rapport à la jonction de cycles et 75 % en 1,4 et il y a 20 % d'isomères cis et 80 % d'isomères trans.

.../...

Il n'est pas possible de tirer d'autre conclusion sur le mélange de cétones, les proportions étant trop voisines. Par contre, pour le mélange B des cétals, si l'on considère alternativement que l'isomère cis est entièrement sous la forme I, puis sous la forme II, on déduit que l'isomère trans possède entre 70 et 95 % de double liaison en 1,4 de la jonction de cycles.

Ce résultat est tout à fait en accord avec ceux de PITT et HANDY (28) qui obtiennent 92 % d'énamine à double liaison en 1,4 de la jonction de cycles dans les composés possédant également le carbone 1 sous forme sp^3 .



Le résultat que nous avons ainsi obtenu est évidemment en parfait accord avec les prévisions théoriques. Cependant, afin d'en avoir pleine confirmation, nous devons envisager de préparer à partir des monocétals 6 et 7 des modèles permettant d'accéder facilement par voie chimique à des composés de référence connus et de stéréochimie bien définie.

On peut également conclure que les résultats anormaux obtenus par Mc MURRY doivent être expliqués par une épimérisation de la jonction de cycles au cours des réactions de déshydratation et de décétalisation. Cette conclusion est d'ailleurs confirmée par les travaux récents de HEATHCOCK, RATCLIFFE et VAN (29).

.../...

Ces auteurs étudiant des composés méthyloctaliniques cis pour lesquels l'épimérisation de la jonction de cycles n'est pas possible et dans des conditions voisines de celles employées par Mc MURRY, observent une position préférentielle de la double liaison en 1,3 par rapport à la jonction de cycles (environ 90 %).

XXX
X P A R T I E E X P E R I M E N T A L E X
X
XXX

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en capillaire à l'aide de l'appareil du Dr.TOTTOLI.

Les analyses ont été effectuées au Laboratoire de microanalyse du C.N.R.S. à l'E.N.S.C.M.

Les spectres U.V. des produits en solution dans l'éthanol à 95 % ont été pris à l'aide d'un spectrophotomètre BECKMAN DK1.

Les spectres I.R. ont été déterminés soit avec un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 221 soit avec un spectrophotomètre BECKMAN IR8 sur des solutions dans le tétrachlorure de carbone de concentration 0,15 à 0,25M (cuve de 0,2mm à fenêtre de NaCl). La position des bandes est donnée en cm^{-1} avec une incertitude de l'ordre de $\pm 2,5 \text{ cm}^{-1}$. Les lettres FF, F, m et f signifient respectivement : intensité très forte, forte, moyenne et faible.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un spectrographe VARIAN A60, et pour les études de double résonance, sur un spectrographe VARIAN HA 100. La référence interne est le TMS ; les glissements chimiques sont donnés en 10^{-6} .

Dans le cas des mélanges d'isomères, les proportions relatives des pics ont été calculés après étalement sur spectrographe HA 100 par intégration électronique et par évaluation manuelle de l'aire de chaque pic.

Les chromatographies en phase vapeur ont été effectuées sur un appareil PERKIN-ELMER F 20 (phase stationnaire : graisse de silicone DC à 15 % sur Célite 545 60/100 mesh, longueur de colonne : 2m, diamètre : 1/8 pouce, gaz vecteur : N₂, pression : 1 bar, température colonne : 200°, échantillon : 300°).

La C.C.M. a été effectuée sur des plaques de silice plâtrée G. MERCK (épaisseur : 0,25 mm).

METHOXY-6 METHYL-8a OXO-1 HEXAHYDRO-1,2,3,7,8,8a NAPHTALENE 4

2,2g de dicétone 3 sont dissous dans 20 cm³ de benzène anhydre ; après addition de 1,4g d'orthoformiate de méthyle très fraîchement redistillé (Eb₇₆₀ = 98-100°) et de 0,4 ml d'acide chlorhydrique en solution à 5 % dans du méthanol anhydre, on porte le mélange à ébullition pendant 3 heures. La solution est alors diluée avec 50 cm³ d'éther, puis lavée avec 20 cm³ de soude à 5 %. Après évaporation des solvants, le résidu est distillé. On obtient 1,4g (Rdt : 60%) de 4 (Eb_{0,2} = 118-120°).

C.P.V. : temps de rétention 21mn 38s.

I.R. (CCl₄) : 2910FF, 2830m, 1700FF, 1630F, 1610m, 1450F, 1380F, 1370m, 1350f, 1305f, 1225FF, 1200F, 1160FF, 1085m, 1050f, 1035m, 860m, 850m cm⁻¹.

R.M.N. (CCl₄) : singulet (3H) à δ=1,15 (méthyle angulaire), singulet (3H) à δ=3,53 (méthoxy), singulet large (1H) à δ=4,83 et triplet (1H) (J = 4Hz à δ=5,04 (protons éthyléniques).

.../...

Par hydrogénation à pression et température ordinaires de 1,2g de 4 dissous dans 50 cm³ de méthanol anhydre en présence de palladium à 10 % sur carbonate de calcium, on obtient un mélange de produits (4 pics en C.P.V.). En R.M.N., ce mélange ne présente pas de bande dans la région des protons éthyléniques.

CIS ETHYLENEDIOXY-1,1 HYDROXY-6 METHYL-8a PHENYL-6 DECALINE 8

A 0,33g de magnésium en copeaux recouvert de tétrahydrofuranne (THF) anhydre, on ajoute 2,1g de bromobenzène dissous dans 20 cm³ de THF. A la fin de la réaction, le bromure de phénylmagnésium est maintenu à ébullition pendant 30 mn. La solution est refroidie à 25°C. On additionne alors goutte à goutte en agitant 2g de monocétal 6 dissous dans 20 cm³ de THF. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 3 heures ; il est alors hydrolysé sur glace pilée-chlorure d'ammonium. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont jointes et séchées. Après évaporation des solvants, le résidu est repris dans le méthanol. L'alcool 8 cristallise spontanément au bout de quelques heures. On en recueille ainsi 1,8g (Rdt : 65 %). On recristallise dans le méthanol un échantillon analytique.

F (méthanol) = 133-134°C.

<u>Analyse</u> (C ₁₉ H ₂₆ O ₃) :	Calc.	C : 75,46	H : 8,67
	Tr.	C : 75,24	H : 8,55

C.C.M. (Ether de pétrole-éther : 50-50) produit homogène de Rf = 0,75.

I.R. (CHCl₃) : 3595m, 3460f, 2940FF, 2875FF, 1490m, 1445m, 1375f, 1345f, 1295f, 1170F, 1130m, 1090FF, 1070F, 1050FF, 995F, 970f, 960m, 915f, 905f, 885f et 700m cm⁻¹.

R.M.N. (CDCl_3) : singulet (3H) à $\delta=1,06$ (méthyle angulaire), singulet (1H) à $\delta=3,43$ (hydroxyle), singulet (4H) à $\delta=3,95$ (cétal), multiplet (5H) centré à $\delta=7,40$ (protons aromatiques) ; en solution dans C_6D_6 : singulet (3H) à $\delta=1,16$ (méthyle angulaire), singulet (4H) à $\delta=3,56$ (cétal), multiplet (5H) centré à $\delta=7,30$ (protons aromatiques), l'hydroxyle donne une bande non discernable dans le massif des méthylènes.

La même réaction est effectuée sur 1,2g isomère trans 7 avec du bromure de phényl magnésium préparé avec 0,2g de magnésium et 1,25g de bromobenzène. L'alcool trans 9 n'a cristallisé ni dans le méthanol, ni dans le chloroforme.

DESHYDRATATION ET DECETALISATION SULFURIQUE DES ALCŒOLS 8 et 9

Dans un ballon à fond plat on pèse 1g d'alcool 8 ; on y verse ensuite successivement 20 cm³ d'éther de pétrole et 5 cm³ d'acide sulfurique en solution aqueuse à 50 %. L'ensemble est maintenu sous agitation vigoureuse pendant 2 heures. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est encore extraite à l'éther de pétrole. Les phases organiques sont jointes et lavées avec une solution saturée de carbonate de sodium. Après évaporation des solvants, on obtient 700 mg (Rdt : 90 %) d'un mélange d'isomères.

La même réaction est effectuée sur le produit brut de la réaction du bromure de phénylmagnésium sur le monocétal trans 7 contenant l'alcool 9. On isole par chromatographie sur silice un mélange identique en R.M.N. aux erreurs d'intégration près à celui obtenu à partir de l'isomère cis.

Ce mélange visqueux n'a pas pu être cristallisé.

<u>Analyse</u> : ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}$) :	Calc.	C : 84,96	H : 8,39
	Tr.	C : 84,81	H : 8,25

.../...

U.V. : λ_{max} à 207nm ($\epsilon = 18000$), 218nm (inflexion)
et 248nm ($\epsilon = 11800$).

C.C.M. (Ether de pétrole-éther : 50-50) produit
homogène de $R_f = 0,85$.

I.R. (CCl_4) : 3085f, 3060m, 3030F, 2935FF, 2870FF,
2850F, 1705FF, 1600m, 1490F, 1460F, 1445FF, 1420F, 1375m, 1315m,
1240m, 1225f, 1165f, 1130m, 1100m, 1075f, 1060m, 990f, 920f, 870f,
735m, 690FF cm^{-1} .

R.M.N. (CCl_4) : singulet (environ 1,5H) à $\delta=1,13$ et
singulet (environ 1,5H) à $\delta=1,20$ (méthyles angulaires) ; multiplet
(environ 0,5H) à $\delta=5,73$ et multiplet large (environ 0,5H) centré
à $\delta=5,96$ (protons éthyléniques), multiplet large (5H) centré à
 $\delta=7,22$ (protons aromatiques) ; en solution dans C_6D_6 : singulet
(environ 1,5H) à $\delta=1,00$ et singulet (environ 1,5H) à $\delta=1,18$ (mé-
thyles angulaires), multiplets à $\delta=5,73$ et 5,84 (protons éthylé-
niques), multiplet (5H) centré à $\delta=7,23$ (protons aromatiques).

CETALISATION DU MELANGE D'ISOMERES OBTENU PAR DESHYDRATATION ET DECETALISATION SULFURIQUE

On dissous 500 mg du mélange d'isomères cétoniques
dans 25 cm^3 de benzène anhydre, on ajoute alors 200 mg d'éthylène
glycol et 20 mg d'acide paratoluène sulfonique (pTS). Le ballon
dans lequel la réaction est effectuée est muni d'un séparateur de
phase de type DEAN-STARK. Le mélange réactionnel est maintenu à
ébullition pendant 4 heures. Il est alors refroidi et dilué avec
20 cm^3 d'éther puis lavé avec une solution saturée de carbonate
de sodium. La phase organique est séchée. Après évaporation des
solvants, on obtient 550mg d'un mélange de cétals. On isole par
chromatographie sur alumine 500mg (Rdt : 85 %) d'un produit blanc
cristallisé qui est un mélange ainsi que le montrent les analyses.

.../...

Analyse : $C_{19}H_{24}O_2$) Calc. C : 80,24 H : 8,51
Tr. C : 79,88 H : 8,36

U.V. : $\lambda_{\max}$ à 207 nm ($\epsilon = 17500$), 213 nm (épaulement),
219 nm (épaulement) et 248 nm ($\epsilon = 13000$)

C.C.M. : Rf (Ether de pétrole-éther : 50-50) Produit
homogène Rf = 0,95.

I.R. (CCl_4) : bandes principales : 3085f, 3060f, 3030m,
2980f, 2950ff, 2935ff, 2880ff, 1495m, 1445f, 1375f, 1350m, 1335m,
1300f, 1275m, 1220m, 1190f, 1170f, 1130m, 1015f, 1100ff, 1085ff,
1065ff, 1035m, 1010m, 970m, 950f, 930m, 900m, 880m, 845f, 695f,
680m cm^{-1} .

R.M.N. (CCl_4) : singulet (environ 2,4H) à $\delta = 0,92$ et
singulet (environ 0,6H) à $\delta = 0,97$ (méthyles angulaires), singulet
(4H) à $\delta = 3,89$ (cétal), multiplet (environ 0,25H) centré à $\delta = 5,90$
et multiplet (environ 0,75H) centré à $\delta = 6,00$ (protons éthyléniques),
multiplet (5H) centré à $\delta = 7,18$ (protons aromatiques); en solution
dans C_6D_6 singulet (environ 0,5H) à $\delta = 1,12$ et singulet (environ
2,5H) à $\delta = 1,15$ (méthyles angulaires), singulet (4H) à $\delta = 3,60$ (cétal)
multiplet (5H) centré à $\delta = 7,33$ (protons aromatiques).

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
X
X B I B L I O G R A P H I E X
X
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

- 1.- L.FIESER et M.FIESER, *Steroïds*, Reinhold (New-York), 1959, p.276.
- 2.- B.BERKOZ, E.P.CHAVEZ et C.DJERASSI, *J.Chem.Soc.*, 1962, p.1323.
- 3.- R.GARDI, P.P.CASTELLI et A.ERCOLI, *Tetrahedron Letters*, 1962, 11, 497.
- 4.- A.J.LISTON, *J.Org.Chem.*, 1966, 31, 2105.
- 5.- E.J.COREY et R.A.SNEEN, *J.Amer.Chem.Soc.*, 1955, 77, 2505.
- 6.- R.BUCOURT, *Bull.Soc.Chim.*, 1962, p.1983.
- 7.- R.BUCOURT, *Bull.Soc.Chim.*, 1963, p.1262, 1964, p.2080 et 1965, p.1366.
- 8.- H.FAVRE et A.J.LISTON, *Can.J.Chem.*, 1964, 42, 268.
- 9.- G.A.RUSSELL et E.R.TALATY, *J.Amer.Chem.Soc.*, 1964, 86, 5345.
- 10.- H.O.HOUSE et B.M.TROST, *J.Org.Chem.*, 1965, 30, 1341.
- 11.- E.R.TALATY et G.A.RUSSELL, *J.Amer.Chem.Soc.*, 1965, 87, 4867.
- 12.- H.FAVRE et A.J.LISTON, *Can.J.Chem.*, 1969, 47, 3233.
- 13.- H.FAVRE, F.HUET et L.VARFALVY, *Can.J.Chem.*, 1971, 49, 1776.
- 14.- E.R.TALATY et G.A.RUSSELL, *J.Org.Chem.*, 1966, 31, 3455.
- 15.- J.E.Mc MURRY, *J.Amer.Chem.Soc.*, 1968, 90, 6821.
- 16.- H.CHRISTOL, F.PIETRASANTA et Y.PIETRASANTA, *Bull.Soc.Chim.*,
1969, p.4000.
- 17.- A.A.AKHREM, Yn.A.TITOV et Z.A.KRAVCHENKO, *Bull.Acad.Sci.U.S.S.R.*,
1964, 7, 1269.
- 18.- A.A.AKHREM, Yn.A.TITOV et Z.A.KRAVCHENKO, *Bull.Acad.Sci.U.S.S.R.*,
1967, 4, 820.
- 19.- G.BAUDUIN, H.CHRISTOL et Y.PIETRASANTA, *Bull.Soc.Chim.*, 1973, 1, 359.

- 20.- I.N.NAZAROV, S.I.ZAVYALOV, M.S.BURMISTROVA, I.A.GURVICH et
L.I.SHMONINA, *J.gen.Chem.U.S.S.R.*, 1956, 26, 465.
- 21.- S.SWAMINATHAN et M.S.NEWMAN, *Tetrahedron*, 1958, 2, 88.
- 22.- C.B.C.BOYCE et J.S.WHITEHURST, *J.Chem.Soc.*, 1960, p.2680.
- 23.- G.BAUDUIN et Y.PIETRASANTA, *C.R.Acad.Sci.*, Série C, 1973, 277, 53.
Tetrahedron, sous presse.
- 24.- N.L.ALLINGER, J.A.HIRSCH, M.A.MILLER et I.J.TYMINSKI, *J.Amer.Chem.
Soc.*, 1968, 90, 5773.
- 25.- A.van der GEN, K.WIEDHAUP, J.J.SWOBODA, H.C.DUNATHAN et W.S.JOHNSON
J.Amer.Chem.Soc., 1973, 95, 2656.
- 26.- R.F.ZURCHER, *Helv.Chim.Acta*, 1961, 44, 1380.
- 27.- M.FETIZON et J.C.GRAMAIN, *Bull.Soc.Chim.*, 1966, p.3444.
- 28.- C.G.PITT et R.W.HANDY, *Tetrahedron*, 1971, 27, 527.
- 29.- C.H.HEATHCOCK, R.RATCLIFFE et J.VAN, *J.Org.Chem.*, 1972, 37, 1796.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
X CONCLUSION X
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Nous avons amélioré la méthode de préparation du méthyl-8a dioxo-1,6 octahydro-1,2,3,4,6,7,8,8a naphthalène et du méthyl-7a dioxo-1,5 tétrahydro-5,6,7,7a indane, produits de départ intéressants pour la synthèse totale de stéroïdes et de terpénoïdes.

La protection sélective de leur fonction oxo-1 et l'étude des isomères saturés à fonction de cycles cis et trans nous a permis d'expliquer les résultats de Mc MURRY. En effet, nous avons montré qu'il y a épimérisation de la fonction de cycles dans les conditions expérimentales utilisées. Ce résultat a été confirmé en série méthyl tétrahydroindanique.

En accord avec la théorie de BUCOURT, nous avons observé que l'effet conformationnel est plus important en série méthyl tétrahydroindanique qu'en série méthyl octalinique.

Pour cette étude, nous avons été amenés à préparer l'éthylène dioxy-1,1 méthyl-7a oxo-5 hydrindane trans avec une grande stéréospécificité et un bon rendement. L'obtention de méthyl hydrindane trans avec une aussi grande sélectivité constitue un résultat nouveau et important pour la synthèse totale de stéroïdes.

A partir de produits dérivés des monocétals cis et trans méthyl décaliniques et méthyl hydrindaniques, il reste la possibilité d'effectuer une vérification systématique de la théorie de BUCOURT sur des systèmes bicycliques simples encore peu étudiés jusqu'à présent.

